

**Darstellung und Eigenschaften
von Pyrimido (4.5-d) pyrimidin
und dessen 2-Phenyl-derivat**

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Margot Krämer
aus Merseburg

1970

1970 № 498



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Darstellung und Eigenschaften
von Pyrimido (4.5-d) pyrimidin
und dessen 2-Phenyl-derivat**

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Margot Krämer
aus Merseburg

1970

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 22. 7. 1970

Dekan: Universitätsprofessor Dr. F. Tichy

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H. Bredereck

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. Dann

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart in der Zeit vom November 1966 bis Dezember 1969 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Hellmut BREDERECK,
danke ich für die Überlassung des Themas
und für seine großzügige und wohlwollende
Unterstützung während der Durchführung
dieser Arbeit.

Herrn Dr. Gerhard SIMCHEN gilt mein Dank
für zahlreiche Hinweise und praktische
Ratschläge.

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	1
<u>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</u>	3
<u>THEORETISCHER TEIL</u>	10
A Darstellung der Ausgangsprodukte	10
A I. 4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyde	10
A II. 6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyde	12
A III. 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyde	14
B Acetalisierung der 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyde	17
C Ringschlußreaktionen von 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd-acetalen	19
C I. Umsetzung mit Amidinen	19
C II. Umsetzung mit s-Triazin	27
C III. Versuche zur Ausbeuteverbesserung und zur Klärung des Reaktionsverlaufs bei der Darstellung von Pyrimido-(4.5-d)pyrimidin	32
D Reaktionen des Pyrimido(4.5-d)pyrimidins und seines 2-Phenylderivats	35
D I. Reaktion mit Pikrinsäure	36
D II. Reaktion mit Chlorwasserstoff	36
D III. Additionsverbindung mit Hg(II)Cl_2	36
D IV. Reaktion mit Wasser und Alkohol	36
E Physikalische Eigenschaften von Pyrimido(4.5-d)pyrimidinen	39
E I. Schmelzpunkte	39
E II. Schwingungsspektren	39
E III. Kernmagnetische Resonanzspektren	42
E IV. Ultraviolettabsorption	48

<u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	50
Zu A I. Darstellung der 4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyde	51
Zu A II. Darstellung der 6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyde	53
Zu A III. Darstellung der 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyde	55
Zu B 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd-acetale	57
Zu C Ringschlußreaktionen zu Pyrimido-(4.5-d)pyrimidinen	60
Zu C I. 1 Umsetzung mit Anilin	60
Zu C I. 2 Umsetzung mit Amidinen	61
a) mit Benzamidin	61
b) mit Acetamidin	64
c) mit Formamidin	65
Zu C II. Umsetzung mit s-Triazin	67
Zu C II. 1 Umsetzung von 4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin	67
Zu C II. 2 Umsetzung von 4-Amino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin	70
Zu C II. 3 Umsetzung von 4-Amino-5-dimethoxymethyl-2-phenyl-pyrimidin	72
Zu C III. Versuche zur Ausbeuteverbesserung und zur Klärung des Reaktionsverlaufs	74
Zu C III.1 Ausbeutebestimmungen von Pyrimido-(4.5-d)pyrimidin	74
Zu C III.2 Umsetzungen im Bombenrohr	75
Zu D Reaktionen des Pyrimido(4.5-d)pyrimidins und seines 2-Phenylderivats	77
Zu D I. Pikrat	77
Zu D II. Hydrochlorid	77
Zu D III. Fällung mit Hg(II)Cl_2	78
Zu D IV. Ringöffnung mit Wasser	78
<u>TABELLE ZUR BEZIFFERUNG DER SUBSTANZEN</u>	79
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	80

ZUSAMMENFASSUNG

4-Amino-pyrimidin-5-aldehyde (2-H, 2-CH₃, 2-C₆H₅) wurden in guter Ausbeute durch Umsetzung der entsprechenden 4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyde mit Ammoniak zu 6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyden (2-H, 2-CH₃, 2-C₆H₅) und anschließender katalytischer Hydrierung gewonnen.

Acetalisierung mit o-Ameisensäuremethylester bzw.-äthylester und molaren Mengen p-Toluolsulfonsäure führte zu 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd-acetalen (2-H, 2-CH₃, 2-C₆H₅). Durch Schmelzkondensation von 4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin mit s-Triazin bei 130° konnte der bis dahin unbekannte Grundkörper, das Pyrimido(4.5-d)pyrimidin, dargestellt werden. Analog wurde aus 4-Amino-5-dimethoxymethyl-2-phenyl-pyrimidin das ebenfalls in der Literatur bisher nicht beschriebene 2-Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin erhalten. Dieselbe Umsetzung führte mit 4-Amino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin nicht zum 2-Methyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin, sondern zum 4-Aminomethylen-amino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd, der durch hydrolytische Ringöffnung entstanden sein muß.

Wurde die Schmelzkondensation bei um 20° tieferer Temperatur vorgenommen, entstanden in quantitativer Ausbeute aus 2 Mol 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd-acetalen die Azomethine.

Umsetzungen der 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd-acetale (2-H, 2-CH₃) mit s-Triazin im Bombenrohr führten nicht zu den Pyrimido(4.5-d)pyrimidinen, sondern zu einer in 3,4-Stellung dihydrierten Vorstufe, den 4-Methoxy-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidinen (2-H, 2-CH₃). 3,4-Dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidine (4-OH, 4-OCH₃) wurden auch als Zwischenprodukte bei der Hydrolyse bzw.

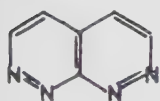
Methanolyse des Pyrimido(4.5-d)pyrimidins mit Hilfe der kernmagnetischen Resonanz nachgewiesen. 4-Hydroxy-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin konnte außerdem als Nebenprodukt bei der oben angeführten Synthese des Pyrimido(4.5-d)pyrimidins gefaßt werden. Als stabiles Endprodukt bei der Hydrolyse entstand der 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd, aus 2-Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin der entsprechende 4-Amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd. Damit konnte gezeigt werden, daß man nicht nur bei Chinazolin- und Pteridinen, sondern auch bei Pyrimido(4.5-d)pyrimidinen kovalente Hydratation annehmen darf.

Ringschlußreaktionen von 4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin mit Amidinen führten nur im Falle des Benzamidins zum entsprechenden 2-Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin, wobei daneben 2,7-Diphenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin erhalten wurde. Ringschluß mit Acetamidin ergab das 2-Amino-pyrimido(2.3-d)pyrimidin, dieselbe Reaktion mit Formamidin das 3,4-Dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin, dessen Struktur allerdings nicht völlig gesichert erscheint.

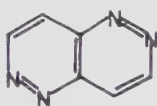
Die Struktur der übrigen Pyrimido(4.5-d)pyrimidine wurde mit Hilfe ihrer NMR-, IR- und UV-Spektren eindeutig bewiesen.

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

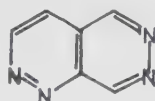
Unter Pyrimido(4.5-d)pyrimidinen versteht man eine den Pteridinen und Purinen nahestehende verbindungsklasse vom Typ eines Tetraazanaphthalins. Beschränkt man sich auf Tetraazanaphthaline mit zwei gemeinsamen Kohlenstoffatomen, so gibt es dreizehn Möglichkeiten, je nach Stellung der Stickstoffatome und Anellierung der beiden Ringe (Annote 3.4)



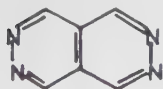
Pyridazino(3.4-c)
pyridazin



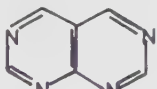
Pyridazino(4.5-c)
pyridazin



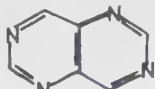
Pyridazino(2.5-c)
pyridazin



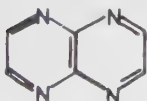
Pyridazino(4.5-d)
pyridazin ²⁾



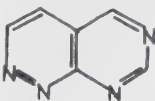
Pyrimido(4.5-d)
pyrimidin ³⁾



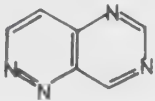
Pyrimido(5.4-d)
pyrimidin ^{4),5)}



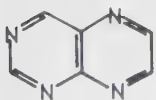
Pyrazino(1.3-b)
pyrazin ⁶⁾



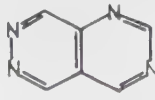
Pyrimido(4.5-c)
pyridazin ⁷⁾



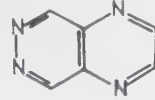
Pyrimido(5.4-c)
pyridazin



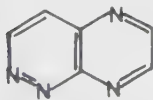
Pyrazino(2.3-c)
pyrimidin ⁸⁾



Pyrimido(4.5-d)
pyridazin ⁹⁾



Pyrazino(1.3-d)
pyridazin ⁹⁾



Pyrazino(2.3-c)
pyridazin ⁷⁾

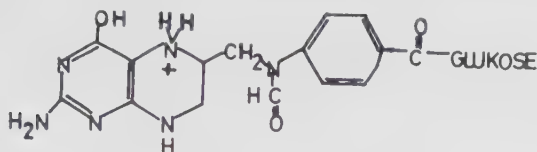
von diesen theoretisch möglichen dreizehn Tetraazanaanthralinen sind bis jetzt nur zwei als Grundkörper bekannt, nämlich Pyridazo(4.5-d)pyridazin²⁾ und Pteridin^{8,10)}. Beide sind sehr instabil. So wird das gelbe Pteridin in wenigen Tagen rot und beim Versuch, es an Tonerde zu chromatografieren, abgebaut.

Die Ursache dafür ist in erster Linie in der verminderten π -Elektronendichte an den Kohlenstoffatomen zu suchen, die erstens durch die größere Elektronegativität der Stickstoffatome gegenüber den Kohlenstoffatomen, zweitens durch die Anellierung eines zweiten Ringes bedingt ist. Zum Vergleich seien die Resonanzenergien^{11a)} der Reihe Benzol - Pyridin - Pyrimidin - s-Triazin angeführt: 36 kcal/mol - 31 kcal/mol - 26 kcal/mol - 20 kcal/mol. In der Reihe Benzol - Naphthalin beträgt die energetische Stabilisierung¹¹⁾ beim Benzol 6 kcal/mol pro π -Elektron, beim Naphthalin dagegen nur noch 5 kcal/mol. Durch den Einbau von Stickstoffatomen in den Stammkohlenwasserstoff wird demnach die Aromatizität herabgesetzt, ebenso durch die Anellierung eines zweiten Rings.

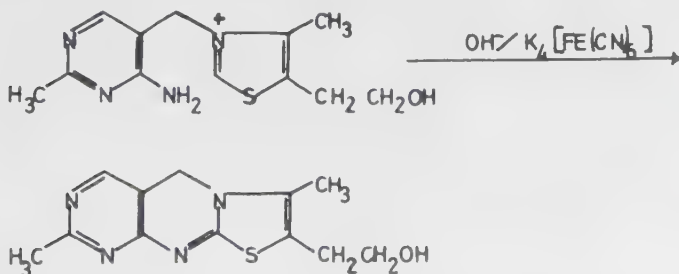
Die Unsymmetrie der Ladungsverteilung erklärt auch die starke Tendenz dieser als π -Elektronenmangelaromaten bezeichneten Azaaromaten zu nukleophilen Substitutions- und hydrolytischen Zersetzungsreaktionen. So ist z.B. beim Pteridin keine elektrophile Reaktion bekannt¹²⁾. Durch Einführung von funktionellen Gruppen mit freien Elektronenpaaren wie OH, NH₂, SH wird dieser Effekt kompensiert, zum Teil auch überkompensiert.

() Die Nomenklatur entspricht im wesentlichen dem Pattersonschen Ringindex. Die Bezifferung des Gesamtsystems erfolgt von rechts unten an derart, daß die N-Atome eine möglichst kleine Bezifferung erhalten. Als Stammkern wird der Ring mit der kleinsten Bezifferung der N-Atome gewählt und dessen Seiten fortlaufend mit kleinen Buchstaben bezeichnet, während die Verknüpfungsstellen durch die Kranzbezifferung wiedergegeben sind.

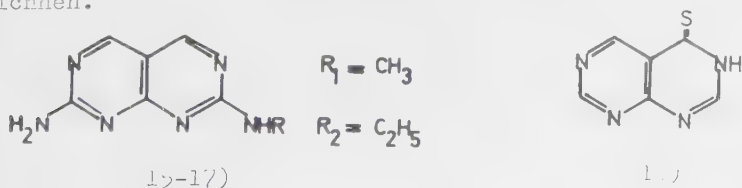
in der Natur vorkommende Tetraazananaphthaline - man hat bis jetzt nur solche vom Pteridintyp aufgefunden - sind durch Amino- und Hydroxylgruppen stabilisiert. Unter ihnen ist die N-10-Tetrahydrofolsäure von großer Bedeutung, da sie das aktive C-1-Fragment des Stoffwechsels darstellt.



Ein natürliches Vorkommen von Tetraazananaphthalinen vom Typ des Pyrimido(4.5-d)pyrimidins ist bis jetzt nicht bekannt, doch ist ein Pyrimido(4.5-d)pyrimidin-derivat, das Thiochrom, als Oxidationsprodukt des Aneurins ^{13,14)} erhalten worden.

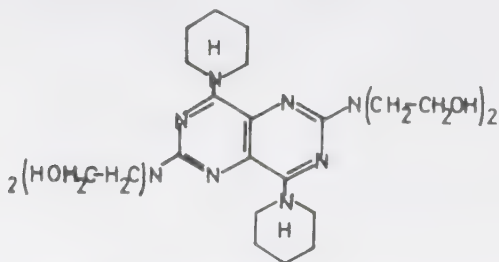


Die ersten Pyrimido(4.5-d)pyrimidin-abkömmlinge wurden 1931 von T.B. Johnson und Y.F. Chi ⁵⁾ dargestellt. Dreißig Jahre später gelang E.C. Taylor und Mitarbeitern ¹⁵⁻¹⁷⁾ die Synthese einer Reihe von 2,7-Diamino-pyrimido(4.5-d)pyrimidinen, die sich durch große diuretische Wirksamkeit auszeichnen.



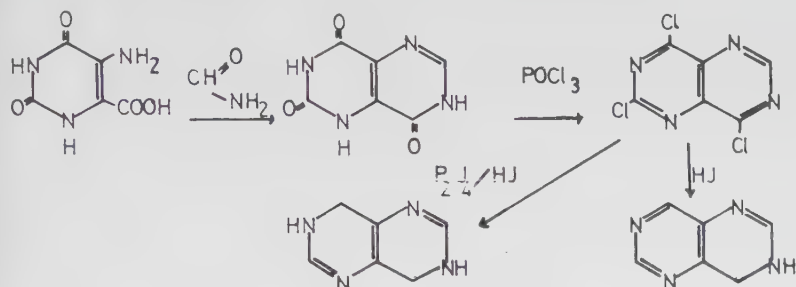
Das dem 6-Merkaptopurin in der Pyrimido(4.5-d)pyrimidinreihe Analoge, das von H.G. Mautner¹⁸⁾ dargestellte 4-Thioxo-pyrimido(4.5-d)pyrimidin, erwies sich als Hemmstoff für das Wachstum von *Lactobacillus casei* und von Mäuselymphoblasten vom Typ L-5178.

Auch die von F.G. Fischer und J. Roch^{4,5)} 1951 zum ersten Mal erhaltenen isomeren Pyrimido(5.4-d)pyrimidine, die von ihnen wegen ihrer strukturellen Verwandtschaft mit den Purinen "Homopurine" genannt wurden, erwiesen sich als pharmakologisch bedeutsam. So zeigen 2-Methyl-9-äthyl-10-hydroxy-homopurin und 2-Methyl-9-allyl-10-hydroxy-homopurin carcinostatische Wirksamkeit¹⁹⁾. Das 2,6-Bis-[bis-(hydroxyäthyl)]-amino-4,8-dipiperidino-pyrimido(5.4-d)pyrimidin bewirkt dagegen bei geringer Toxizität eine so große Steigerung der Myokarddurchblutung,²⁰⁻²²⁾ daß es in die Therapie eingeführt wurde: Persantin^R.

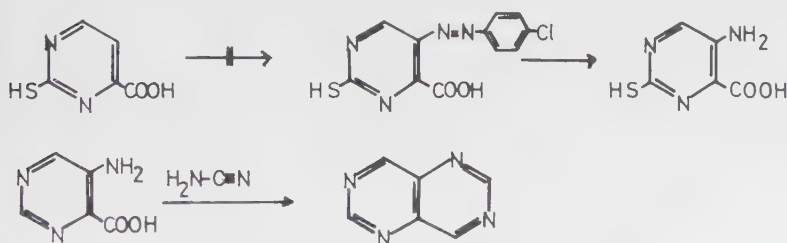


Um den Grundkörper, das Pyrimido(5.4-d)pyrimidin, das vor allem wegen seiner π -Elektronenmangel-Aromatizität interessiert, darzustellen, ging W.P. Neumann^{23,24)} aus vom 2,4,8-Trioxo-1,3,7-trihydro-pyrimido(5.4-d)pyrimidin, das er durch Umsetzung von 5-Amino-2,6-dioxo-4-carboxy-tetrahydro-pyrimidin mit Formamid erhalten hatte, chlorierte dieses zu 2,4,8-Trichlor-pyrimido(5.4-d)pyrimidin mittels Phosphoroxychlorid und reduzierte das Trichlorderivat mit Phosphortetrajodid und Jodwasserstoffsäure. Er erhielt jedoch den Grundkörper nicht, sondern das 2,4,7,8-Tetrahydro-

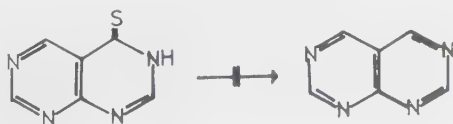
Setzte er dagegen das 2,4,8-Trichlor-pyrimido(5.4-d)pyrimidin mit Jodwasserstoffsäure allein um, erhielt er die in 5,4-Stellung dihydrierte Verbindung.



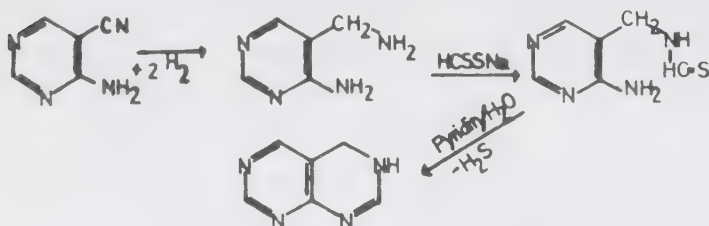
H.C. Shepard ²⁵⁾ wollte durch Ringschluß von 5-Amino-4-carboxy-pyrimidin mit Cyanamid zum Pyrimido(5.4-d)pyrimidin gelangen. Das Ausgangsprodukt sollte durch Kupplung von 2-Merkapto-4-carboxy-pyrimidin mit p-Chlor-phenyldiazoniumchlorid, Überführung ins 5-Amino-derivat und Abhydrierung der Mercaptogruppe dargestellt werden. Die Kupplungsreaktion gelang jedoch nicht.



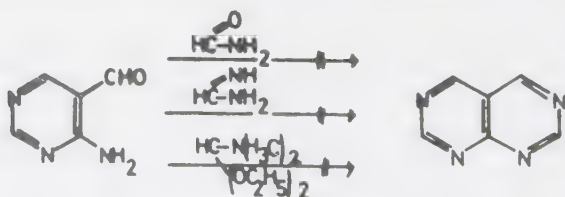
Die Synthese des isomeren Pyrimido(4.5-d)pyrimidins bereitet ebensolche Schwierigkeiten. H.G. Mautner ¹⁸⁾ versuchte eine Entschwefelung des 4-Thioxo-pyrimido(4.5-d)pyrimidins, die jedoch zu undefinierten Produkten führte.



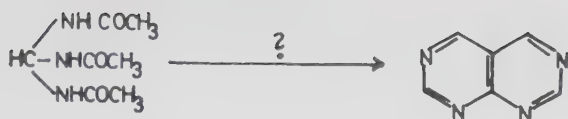
S.K. Chatterji und N. Anand ²⁶⁾ erhielten das 5,4-Di-hydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin durch Umsetzung von 4-Amino-5-aminomethyl-pyrimidin mit Natriumdithioformiat und Rückflußerhitzen in Wasser; die Verbindung enthielt 1 Mol Kristallwasser. Dieses konnte weder durch scharfes Trocknen noch durch Umkristallisieren aus wasserfreiem Lösungsmittel entfernt werden.



Am hiesigen Instiut versuchte H. Traut ²⁷⁾ an den 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd durch Umsetzung mit Formamid, Formamidinacetat, freiem Formamidin, o-Ameisensäureäthylester/Acetanhydrid und äthanolischem Ammoniak einen zweiten Pyrimidinring zu anellieren. Die Reaktionslösungen färbten sich bei diesen Umsetzungen stark dunkel und es gelang, nicht, aus ihnen definierte Produkte zu isolieren. Auch die Umsetzung von 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd mit Dimethylformamiddiäthylacetal und Ammoniak führte nicht zum Erfolg.



H. Treiber ²⁹⁾ erhielt bei der thermischen Zersetzung von Trisacetaminomethan in Benzylcyanid eine farblose Substanz vom Schmp. 197-199°, deren IR- und NMR-Spektren auf das gesuchte Pyrimido(4.5-d)pyrimidin hindeuteten, ein Strukturbeweis wurde nicht erbracht.



Ziel und Problemstellung dieser Arbeit war es, das bis jetzt noch nicht bekannte Pyrimido(4.5-d)pyrimidin durch geeignete Synthese darzustellen und es in seinen Eigenschaften zu charakterisieren. Gleichzeitig sollte der Syntheseweg, der auch zur Darstellung anderer in der Literatur noch nicht beschriebener 2-Alkyl- und 2-Aryl-substituierter Pyrimido(4.5-d)pyrimidine herangezogen werden sollte, näher untersucht werden.

THEORETISCHER TEIL

A Darstellung der Ausgangsprodukte

Als Schlüsselsubstanz zur Darstellung des Pyrimido(4,5-d)-pyrimidins sollte in Anlehnung an die Arbeiten von H. Traut ^{27,28)} der 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd dienen. Dieser sollte auf einem präparativ geeigneteren Wege gewonnen werden, nämlich durch Umsetzung des von A. Santos ^{31,32)}, W. Klötzer und M. Herbez ³³⁾ erhaltenen 4,6-Dichlorpyrimidin-5-aldehyds mit Ammoniak, wobei nur ein Chlor durch die Aminofunktion ersetzt werden sollte und durch Abhydrieren des verbliebenen Chlors. Auf demselben Wege sollten 2-Aryl- und 2-Alkyl-substituierte 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyde dargestellt werden.

Anschließend sollte die Aldehydfunktion der 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyde acetalisiert und an die entstandene bifunktionelle Verbindung ein C-N-Bruchstück so kondensiert werden, daß in ortho-Stellung ein zweiter Pyrimidinring anelliert würde.

I. 4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyde

A. Santos ³¹⁾, W. Klötzer und M. Herbez ³³⁾ erhielten fast zur selben Zeit unabhängig voneinander den 4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyd (I) durch Formylierung von 4,6-Dihydroxy-pyrimidin ³⁴⁾ mit Hilfe von Amidchlorid-Addukten ³⁵⁾ und anschließender Chlorierung mittels Phosphoroxychlorid. W. Klötzer und M. Herbez ³³⁾ setzten nach Vilsmeier mit dem Dimethylformamid-Phosphoroxychlorid-Addukt um und erhielten I in einer Ausbeute von 48.6 %. A. Santos ³²⁾ erreichte im Rahmen seiner Untersuchungen zur Nukleophilie substituierter Pyrimidine mit dem Dimethylformamid-Phosgen-Addukt ³⁶⁾ eine Ausbeute von 64.5 % an I, H. Wagner ³⁷⁾ nach derselben Methode jedoch nur eine solche von 48 %.

Es gelang uns, eine geringfügige Ausbeuteverbesserung gegenüber A. Santos zu erzielen, indem wir bei der Aufarbeitung das durch Zersetzen mit Eiswasser in die Chloroformextrakte gelangte Wasser mit wasserfreiem Benzol azeotrop herausschleppten.

Als erstes Umsetzungsprodukt entsteht das 4,6-Dihydroxy-5-N-dimethylaminomethylen-pyrimidinium-chlorid bzw. sein Tautomeres, das 4-Hydroxy-5-N-dimethylaminomethylen-3,4-dihydro-6-oxo-pyrimidinium-chlorid. Dieses wird nicht zum 4,6-Dihydroxy-pyrimidin-5-aldehyd hydrolysiert, da bei der anschließenden Chlorierung mittels Phosphorylchlorid die Formylgruppe in eine Dichlormethylengruppe überführt werden könnte, sondern sofort weiter umgesetzt. Erst bei der Aufarbeitung dieses Reaktionsgemisches erfolgt Hydrolyse zu I.

Ganz analog wurden 4,6-Dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd (II) und 4,6-Dichlor-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd (III) aus 4,6-Dihydroxy-2-methyl-pyrimidin³⁸⁾ bzw. 4,6-Dihydroxy-2-phenyl-pyrimidin³⁹⁾ erhalten. Die hierbei gewonnenen Ausbeuten waren höher als beim in 2-Stellung unsubstituierten Aldehyd, vermutlich wegen der größeren Mesomeriestabilisierung der intermediär entstehenden 6-Hydroxy-5-N-dimethylaminomethylen-2-methyl(phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-pyrimidinium-chloride.



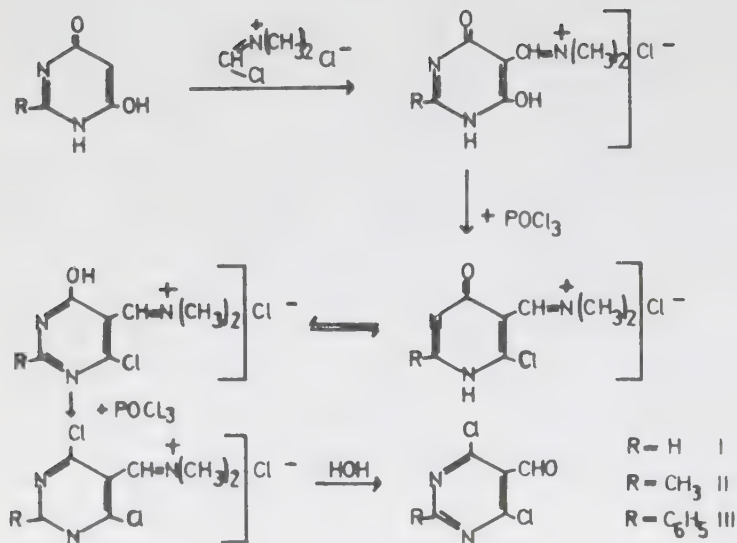


Tabelle 1 Ausbeuten, Schmelzpunkte und C=O-Valenzschwingungsbanden der 4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyde

4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyd	Ausbeute %	Schmp. °C	C=O cm ⁻¹
2-unsubstituiert (I)	68	67-69	1695 1705 (Doppelbande)
2-methyl (II)	70	105-06	1695 1708 (Doppelbande)
2-phenyl (III)	80	158-59	1705

II. 6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyde

Wenn 4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyd mit Ammoniak umgesetzt wird, erhöht der in C-4-Stellung neu eintretende Substituent die Elektronendichte des Heteroaromaten aufgrund der Beteiligung des dem Stickstoff zugehörigen einsamen Elektronenpaares an der Mesomerie des Kerns. Dadurch wird ein weiterer nukleophiler Austausch am C-6 erschwert, so daß die Reaktion bei Raumtemperatur auf der Stufe des 6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyds (IV) gehalten werden kann.

A. Santos ³²⁾ hatte diese Reaktion in siedendem Benzol durchgeführt und eine Ausbeute von nur 45 % an IV erhalten. Wir konnten durch die Temperaturniedrigung eine Ausbeutesteigerung auf 90 % erzielen.

Im Gegensatz dazu steht eine Vorschrift von J. Brown und J.S. Harper ⁴⁰⁾, die in 60-proz. Ausbeute 6-Chlor-4-amino-pyrimidin durch Erhitzen von 4,6-Dichlor-pyrimidin in alkoholischem Ammoniak auf 100° dargestellt haben.

Die Umsetzung der 2-substituierten 4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyde mit Ammoniak in benzolischer Lösung bei Raumtemperatur führte analog zu den 2-substituierten 6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyden, wobei die Ausbeute von 6-Chlor-4-amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd (VI) gegenüber derjenigen von 6-Chlor-4-amino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd (V) spürbar herabgesetzt ist. Den Grund dafür stellt, wie schon bei den Formylierungsreaktionen angeführt, der positive mesomere Effekt der Phenylgruppe dar, der die Elektronendichte am Pyrimidinkern erhöht und damit die nukleophile Substitution erschwert.

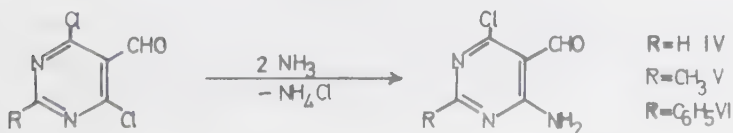
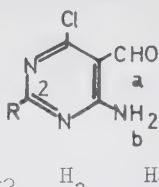
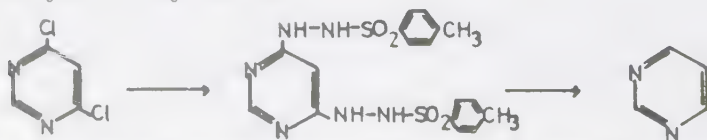


Tabelle 2 Ausbeuten, Schmelzpunkte, C=O und NH₂-Valenz-
schwingungsbanden, NMR-Spektren der 6-Chlor-
4-amino-pyrimidin-5-aldehyde

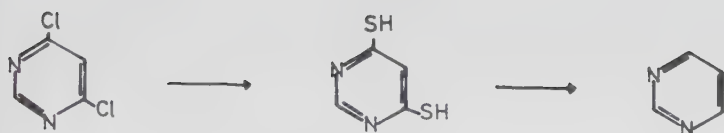
6-Chlor- 4-amino- pyrimidin- 5-aldehyd	Ausbeute %	Schmp. °C	$\tilde{\nu}_{C=O}$ cm ⁻¹	$\tilde{\nu}_{NH_2}$ cm ⁻¹			
					H ₂	H _a	H _b
2-unsub- (IV) 90 stituiert		163-65	1670 1640	3405 3250 3120	8,4	10,28	8,58- 8,66
2-methyl(V) 85		192-93	1670 1645	3360 3280 3130		10,16	8,5
2-phenyl(VI) 71		172-74	1660 1632	3380 3290 w 3140		10,25	8,51- 8,55

III. 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyde

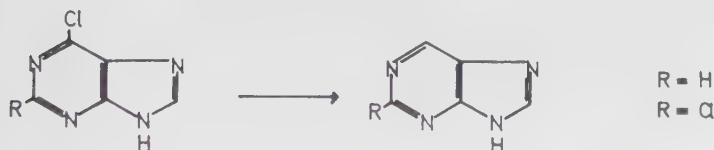
Für die nukleophile Substitution des Halogens gegen Wasserstoff sind verschiedene Methoden anwendbar. So erhielten M.P.V. Boarland, J.W.F. McOmie und R.W. Timms ⁴¹⁾ das unsubstituierte Pyrimidin durch Umsetzung von 2,4-Dichlorpyrimidin mit p-Toluolsulfonsäurehydrazin und anschließender Thermolyse des Hydrazids.



Eine andere Möglichkeit besteht nach D.J. Brown und Mitarbeitern ⁴²⁾ in der Überführung der Halogenfunktion in eine Mercaptogruppe und anschließender Desulfurierung mit Raney-Nickel.



Am einfachsten und schonendsten ist wohl die katalytische Dehalogenierung mit einem Palladiumkatalysator, wie sie H. Bredereck und Mitarbeiter ⁴³⁾ an 2,6-Dichlor- und 6-Chlorpurin durchführten.

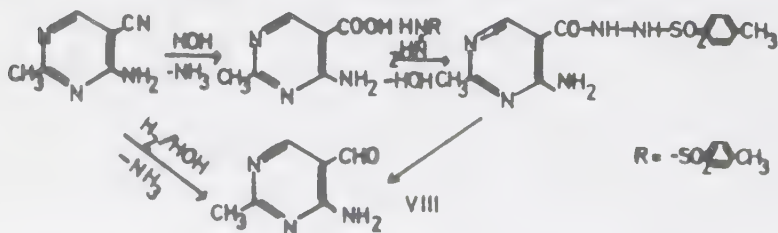


Um eine Kernhydrierung zu vermeiden, die im sauren Milieu wegen der durch Protonierung herabgesetzten Mesomerie des Pyrimidins leicht erfolgen kann, setzten sie als Chlorwasserstoff-Akzeptor Magnesiumoxid ⁴⁴⁾ zu.

Entsprechend dieser Vorschrift nahmen wir die Hydrierung des 6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyds in wasserfreiem Methanol unter Zusatz von 10-proz. Palladiumtierkohle als Katalysator und 15-20 % Magnesiumoxid vor und erhielten in 90-proz. Ausbeute den 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd (VII). Erhöhten wir den Zusatz von Magnesiumoxyd auf 20-30 %, so wurde die Ausbeute verringert; wir erhielten neben VII ein rötlichbraunes Öl, das im Gegensatz zu VII ausgezeichnet wasserlöslich war und aus der wässrigen Lösung erst nach ein bis zwei Monaten in wenigen bräunlichen Kristallen herauskam. Vermutlich handelt es sich um einen magnesiumhaltigen Komplex, wie ihn H. Wagner ⁽³⁷⁾ bei der Hydrierung von 4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyd zu Pyrimidin-5-aldehyd beschreibt.

Die Reaktion muß unter Ausschluß von Wasser durchgeführt werden, denn sonst kann ein nukleophiler Austausch der Cl^- gegen die Anionen des Wassers erfolgen, was eine Herabsetzung der Ausbeute zur Folge hat. Wir konnten dieses bei Verwendung von wasserhaltigem Methanol feststellen.

Ebenfalls in 90-proz. Ausbeute erhielten wir nach der oben beschriebenen Methode aus 6-Chlor-4-amino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd den in der Literatur schon mehrfach referierten 4-Amino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd (VIII). So wurde dieser von D. Price, E.L. May, F.D. Pickel⁴⁵⁾ in 44-proz. Ausbeute aus 4-Amino-2-methyl-5-cyan-pyrimidin durch Verseifen der Nitrilfunktion zur Säure und Thermolyse des daraus gebildeten p-Toluolsulfonsäurehydrazids dargestellt. M. Sekiya⁴⁶⁾ hydrierte dasselbe Ausgangsprodukt mit Nickel und erhielt den Aldehyd über das Aldimin. A. Gerecs, Ö. Feher, O. Fuchs⁴⁷⁾ erzielten mit Palladium-tierkohle in 2n und 4n HCl eine 77-proz. Ausbeute an VIII.



Den noch nicht beschriebenen 4-Amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd (IX) erhielten wir durch Hydrierung von 6-Chlor-4-amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd in 95-proz. Ausbeute.

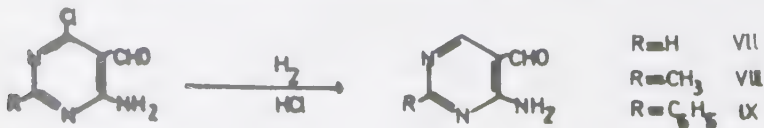
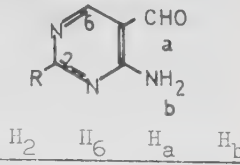


Tabelle 3 Ausbeuten, Schmelzpunkte, C=O und NH₂-Valenz-
schwingungsbanden, NMR-Spektren der 4-Amino-
pyrimidin-5-aldehyde

4-Amino- pyrimidin 5-aldehyd	Ausbeute %	Schmp. °C	$\tilde{\nu}_{C=O}$ cm ⁻¹	$\tilde{\nu}_{NH_2}$ cm ⁻¹				
					H ₂	H ₆	H _a	H _b
2-unsub- stituiert (VII)	90	192-93	1675 1645	3420 3275 3130	8,76	8,60	9,90	8,16
2-methyl	90	197-98	1695 1660	3370 3280 3150	8,65	8,63	9,08	
2-phenyl (IX)	95	178-80	1670 1635	3400 3280 3170	8,73	8,90		

B Acetalisierung der 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyde

4-Amino-pyrimidin-5-aldehyde sollten sich mit Amidinen zu Pyrimido(4.5-d)pyrimidinen umsetzen lassen. Hierbei sollte ein nukleophiler Angriff auf die Carbonylgruppe erfolgen und unter Wasserabspaltung Azomethinbildung eintreten, danach Ringschluß unter Ammoniakeliminierung. Nun könnte das entstandene Wasser den anellierten Ring wieder hydrolytisch öffnen, wie das z.B. beim Pteridin bekannt ist. Daher sollte beim Ringschluß die Bildung von Wasser unbedingt vermieden werden. Es erschienen uns daher die Acetale geeigneter zur Darstellung der Pyrimido(4,5-d)pyrimidine.

Direkte Umsetzung mit Alkoholen unter katalytischer Mitwirkung von Protonen führt in den meisten Fällen bei der Acetalisierung der Aldehydgruppe ⁴⁸⁾ zum Erfolg. Im vorliegenden Fall mißlingen jedoch Versuche mit katalytischen Säuremengen

und Alkohol; erst als wir molare Mengen wasserfreie HCl in wasserfreiem Methanol mit dem 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd zur Reaktion brachten, erhielten wir 4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (X) in 25-proz. Ausbeute. Durch Acetalisierung mit o-Ameisensäuremethylester und molaren Mengen p-Toluolsulfonsäure konnten wir die Ausbeute an X auf 87 % erhöhen.

Da eine so große Menge an Protonen benötigt wird, liegt wiederum an der Elektronegativität der Ringstickstoffe. So wird der Sauerstoff der Carbonylgruppe erst protoniert, wenn wenigstens ein Ringstickstoff durch ein Proton abgesättigt ist. Zusätzlich ist die Elektrophilie der Carbonylfunktion durch quasi vinylogen Säureamidcharakter der $\text{NH}_2\text{-CH=CH-CHO}$ -Gruppierung herabgesetzt und daher verstärkte Protonierung notwendig.

Die Dimethylacetale der 2-substituierten 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyde erhielten wir analog durch Umsetzung mit o-Ameisensäuremethylester und molaren Mengen p-Toluolsulfonsäure, so das 2-Methylderivat (XI) in 16-proz., das 2-Phenylderivat (XII) in 80-proz. Ausbeute.

Setzten wir anstelle von o-Ameisensäuremethylester den -äthylester ein, so wurde eine Ausbeute an 4-Amino-5-diäthoxymethyl-pyrimidin (XIII) von nur 37 % erzielt.

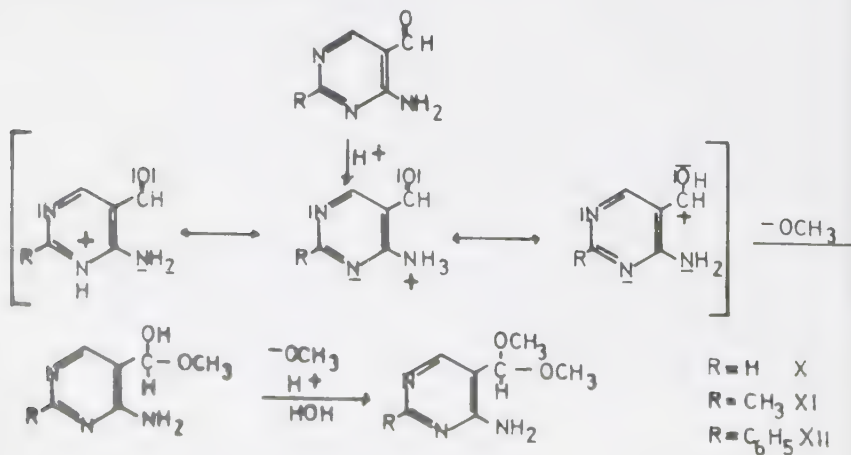
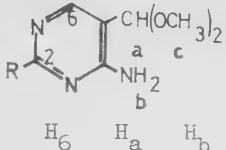


Tabelle 4 Ausbeuten, Schmelzpunkte, C-OR und NH₂-Schwingungsbanden, NMR-Spektren der 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd-acetale

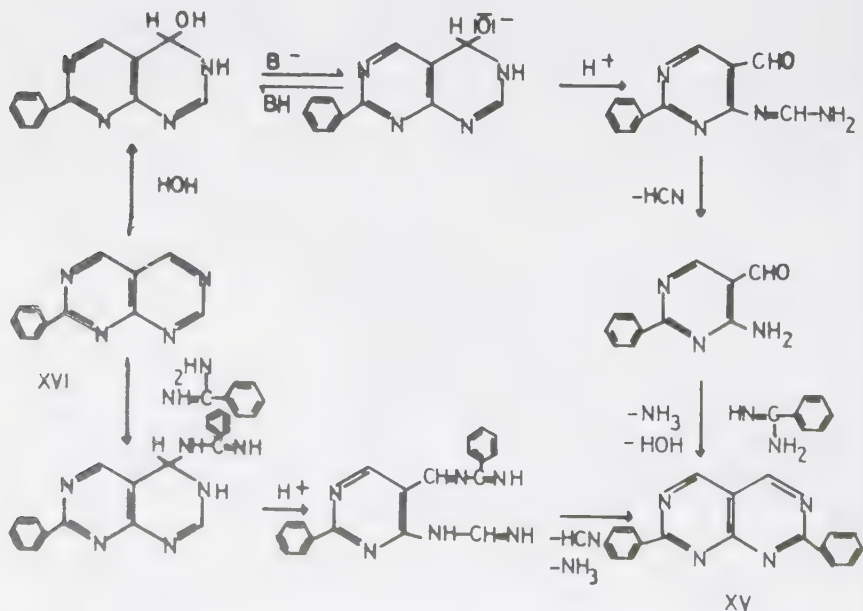
4-Amino- 5-dimeth- oxymethyl- pyrimidin	Aus- beute %	Schmp. °C	ν_{C-OR} Val. cm ⁻¹	ν_{NH_2} Val. cm ⁻¹	ν_{NH_2} Def. cm ⁻¹					
2-unsub- stituiert (X)	87	79	1095 1045	3342 3175	1665 1595	H ₂	H ₆	H _a	H _b	H _c
2-methyl (XI)	96	105	1100 1050 1035	3470 3280	1640 1595		8,23	5,28	5,93	3,35
2-phenyl (XII)	80	118	1100 1055 1040	3480 3285	1645 1595		8,38	5,30	5,66	3,36
2-unsub- stituiert	37	81	1100 1058	3440 3300	1650 1600		8,53	8,30	5,43	6,0
5-diäthoxy- methyl (XIII)				3140						

C Ringschlußreaktionen von 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd-acetalen zu Pyrimido(4.5-d)pyrimidinen

Um festzustellen, ob die Carbonylgruppe des Acetals in alkalischen Milieu noch genügend reaktiv ist, kochten wir X mit Anilin. Die erwartete Azomethinbildung zu 4-Amino-5-anilino-methylen-pyrimidin (XIV) verlief glatt. Daher versprochen wir uns auch Erfolg bei der Umsetzung mit Amidinen.

I 2. a) Umsetzung mit Benzamidin

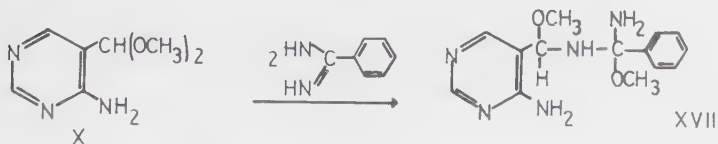
H. Traut²⁸⁾ hatte bei der Umsetzung von 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd (VII) mit Benzamidin in 18-proz. Ausbeute 2,7-Di-phenyl-pyrimido(4,5-d)pyrimidin (XV) erhalten. Sie nahm für den Reaktionsverlauf zunächst Ringschluß, darauffolgende hydrolytische Ringöffnung und erneuten Ringschluß an. Bei Versuchen, die wir nachgehend schildern werden, zeigte es sich, daß das auf anderem Wege dargestellte 2-Phenyl-pyrimido(4,5-d)pyrimidin (XVI) in neutralem Medium nicht leicht hydrolytisch gespalten werden kann. Erst im sauren oder alkalischen Milieu erfolgte die Ringöffnungsreaktion mit hinreichender Geschwindigkeit. Da von E.C. Taylor⁴⁹⁻⁵¹⁾ Ringöffnungsreaktionen an Pteridinen mit Aminen beschrieben wurden, gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten des Reaktionsverlaufs:



Um einen Benzamidinüberschuß und damit die starke Alkalisierung der Reaktionslösung zu vermeiden, ließen wir das Benzamidin in statu nascendi reagieren, indem wir zur Lösung des Acetals und Benzamidinhydrochlorids unter Rühren und Durchleiten von hochgereinigtem Stickstoff langsam Natriumbutylatlösung hinzutropften. Nach 18stdg. Rückflußkochen wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand bei $120-140^{\circ}/10^{-1}\text{mm}$ sublimiert. Das erhaltene weiße Sublimat erwies sich dünnschichtchromatografisch als ein Gemisch zweier Stoffe, die durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden konnten. Man erhielt in 14,2-proz. Ausbeute das 2-Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XVI) und in 3,8-proz. Ausbeute das 2,7-Diphenyl-pyrimido(4.5-c)-pyrimidin (XV).

Ebenfalls ein Gemisch aus XV und XVI wurde bei der Schmelzkondensation von X mit Benzamidinhydrochlorid gewonnen. Die Ausbeuten betrugen 8,7 % XVI und 2,8 % XV. Daneben wurde Benzamid erhalten, das durch fraktionierte Sublimation abgetrennt werden konnte.

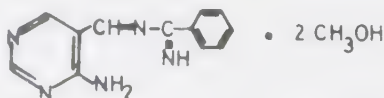
Führten wir die schon beschriebene Reaktion, Rückflußkochen von Acetal und Benzamidin in wasserfreiem Butanol, bei um 10°C niedriger Temperatur und nur 3 Stdn. durch, so entstand in 60-proz. Ausbeute eine Verbindung der Summenformel ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$) von der wir die Struktur eines O,N-Acetals XVII annehmen.



Zur Erhärtung der Struktur dieser Verbindung bedarf es noch eines chemischen Strukturbeweises. Wir zogen zunächst die IR- und NMR-Spektren zur Identifizierung heran.

Das IR-Spektrum, das in wasserfreiem Benzol und ebensolchem Chloroform aufgenommen wurde, zeigt übereinstimmend zwei Banden bei 3500 und 3400 cm^{-1} , die einer NH_2 -Valenzschwingung, drei Banden bei 3000 , 2970 , 2940 cm^{-1} , die Alkyl- und Aryl-Valenzschwingungen, eine sehr stark ausgeprägte Bande bei 1610 cm^{-1} , die sowohl einer $\text{C}=\text{N}$ -Valenz- als auch einer NH_2 -Deformationsschwingung und eine Doppelbande bei 1100 und 1050 cm^{-1} , die einer $\text{C}-\text{OR}$ -Valenzschwingung zugeordnet werden können. Die Lage der übrigen Banden unterscheidet sich in den beiden Lösungsmitteln voneinander und wurden daher nicht zugeordnet.

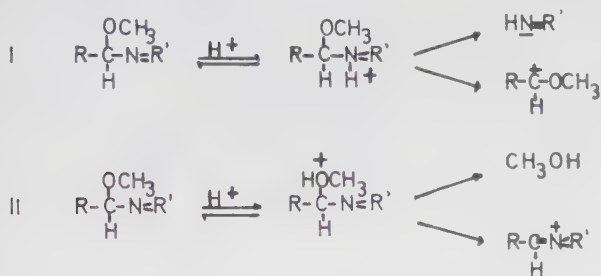
Das NMR-Spektrum, das in Deuterochloroform aufgenommen wurde, zeigt ein Singulett bei $5,0\delta$, eines bei $5,96\delta$, ein verbreitertes Singulett bei $6,30\delta$, ein Multiplett bei $7,08\delta$ und ein Duplett bei $7,46\delta$ bzw. $7,66\delta$. Aus der Integration geht hervor, daß die Signale bei $5,0\delta$ sechs Protonen (OCH_3), bei $5,96\delta$ einem Proton (CH), bei $6,3\delta$ fünf Protonen (NH), bei $7,08\delta$ fünf Protonen und bei $7,46\delta$ und $7,66\delta$ je einem Proton entsprechen. Bei den drei letztgenannten handelt es sich eindeutig um aromatische Protonen. Es fällt auf, daß die OCH_3 -Protonen bei ungewöhnlich tiefem Feld erscheinen und trotz verschiedener chemischer Umgebung nicht aufspalten. Letzteres kann man durch die Annahme einer Azomethinstruktur erklären, die zwei Mol Kristallalkohol enthalten sollte, wobei NH - und OH -Protonen bei genau demselben Feld erscheinen müßten.



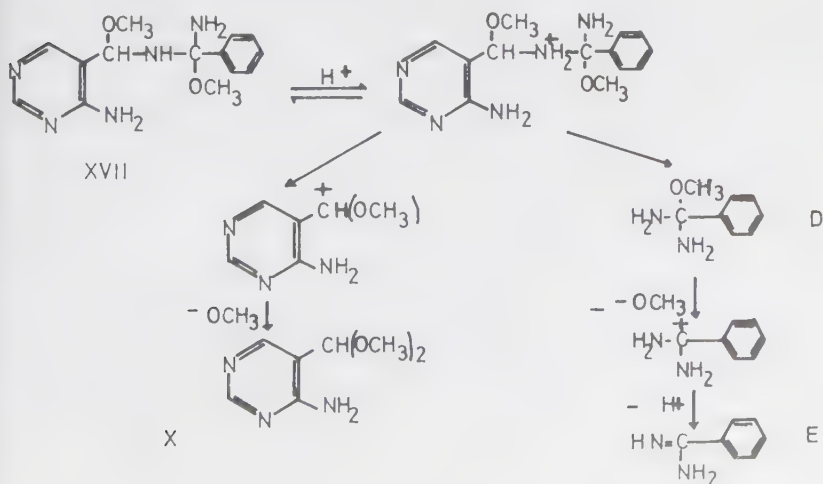
Gegen diese Struktur spricht jedoch der hohe δ -Wert der OCH_3 -Protonen ebenso wie das Mißlingen der Zyklisierung zum Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XVI). Nach Ostde, Rückflußkochen in wasserfreiem Toluol erhielten wir das Acetal X, Benzamid und Benzonitril; setzten wir zur Toluol-

Lösung: zwei Tropfen Bortrifluoridätherat zu, so entstand X quantitativ schon nach einstündigem Kochen. Auch Rückflußkochen in Nitrobenzol führte nicht zum Erfolg.

Nach H. Hellmann und G. Opitz ⁵²⁾ können O,N-Acetale unter Protonenkatalyse grundsätzlich nach zwei Wegen zerfallen:

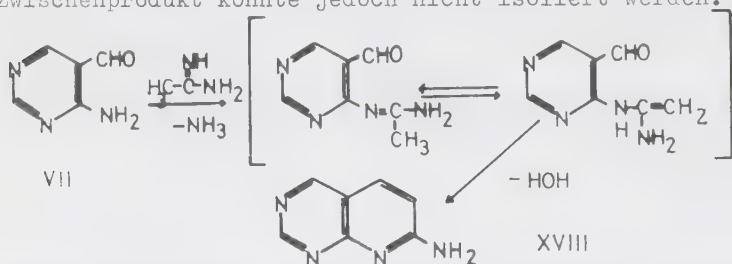


Weg II würde in unserem Fall zum Ringschluß führen, Weg I führt wegen der Dissoziation des intermediär erhaltenen Aminals D ⁵³⁾ zum Amidin E und zum Acetal X. Das Amidin E geht beim Erhitzen unter Ausschluß von Feuchtigkeit in Benzonitril, bei Gegenwart von Wasser in Benzamid über. Es ist daher wahrscheinlich, daß es sich bei der Verbindung XVII um das angeführte O,N-Acetal handelt.



I 2. b) Umsetzung mit Acetamidin

H. Traut ²⁸⁾ hatte bei der Umsetzung von 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd (VII) mit Acetamidin in alkoholischer Lösung in 30-proz. Ausbeute 2-Amino-pyrido(2.3-d)pyrimidin (XVIII) erhalten. Sie erklärte diesen Reaktionsablauf mit Hilfe eines durch Ketimin-Enamin-Umlagerung stabilisierten Zwischenprodukts, dessen CH-acide Komponente an der Carbonylgruppe des Aldehyds angreift. Das postulierte Zwischenprodukt konnte jedoch nicht isoliert werden.



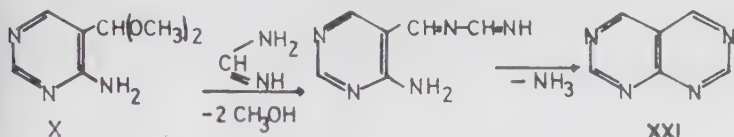
Durch Verwendung von 4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (X) anstelle von VII erhielten wir bei der Umsetzung in wasserfreiem Dimethylformamid drei Stoffe, von denen die Hauptmenge mit dem Ausgangsprodukt X und das zweite Produkt, das wir in 12-proz. Ausbeute gewannen, mit dem von H. Traut beschriebenen XVIII identisch war. Der dritte Stoff ($R_f=0$) wurde in sehr geringer Menge isoliert und deshalb nicht charakterisiert.

Führten wir die Umsetzung mit Acetamidin analog derjenigen mit Benzamidin unter langsamem Zutropfen der Natriumbutylatlösung und 3stdg. Rückflußkochen in Dimethylformamid durch, erhielten wir weiße Kristalle, die sich an der Luft unter Gelbfärbung und Geruch nach Mäuseurin zersetzten und die bei 120-145° unter Zersetzung schmolzen. Sie zeigten nach eintägigem Aufbewahren in der Trockenkapsel Schmelzpunktsdepression und erwiesen sich durch Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum als identisch mit X.

Infolge dieser raschen Zersetzung wurde die erhaltene Verbindung mit Schmp. 120-145° nicht analysiert.

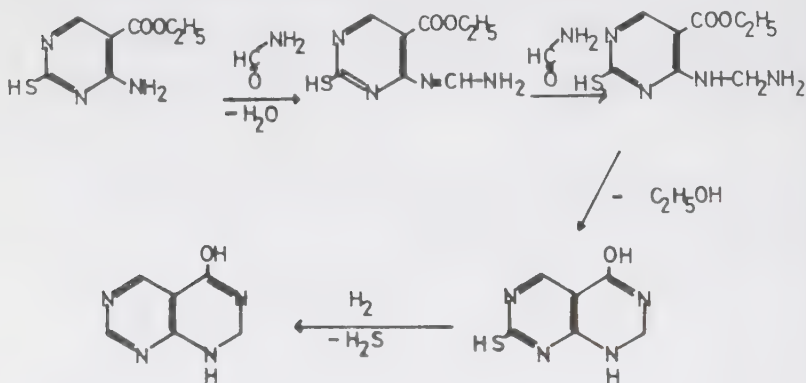
12. c) Umsetzung mit Formamidin

Die Umsetzung von 4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (X) mit Formamidin sollte formal zum unsubstituierten Pyrimido(4.5-d)pyrimidin führen:

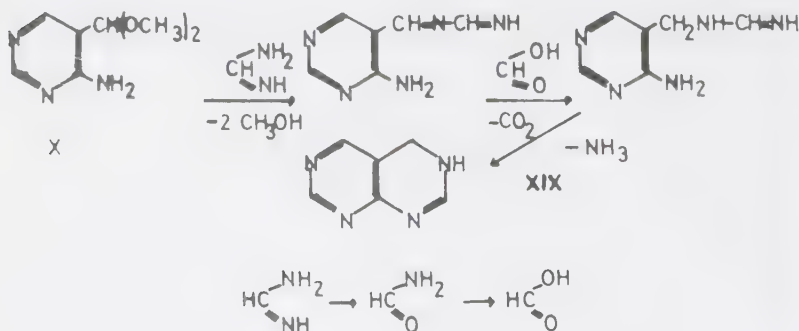


Wir setzten X nach J. Baddiley, B. Lythgoe, A.R. Todd ⁵⁴⁾ mit Formamidin bei 0° und bei 20° jeweils 48 Stdn. um. Dabei erhielten wir X quantitativ zurück. Da eine Temperaturerhöhung wegen der Zersetzlichkeit des Formamidins nicht möglich war, versuchten wir eine Schmelzkondensation von X in einer eigens dafür angefertigten Apparatur (Beschreibung im experimentellen Teil) mit Formamidinacetat. In 80-proz. Rohausbeute entstand eine rotbraune Substanz vom Zersetzungsintervall 220-300°, die sich weder durch Umkristallisieren aus wasserfreiem Tetrahydrofuran noch aus ebensolchem Äthanol reinigen ließ. Auch ihr Pikrat konnte nicht analysenrein erhalten werden. Bei der Dick-schichtchromatografischen Aufarbeitung ergaben sich zwei eng beieinanderliegende Schichten, von denen die unterste abgetrennt wurde. Hieraus wurde in 12-proz. Ausbeute eine cremegelbe Substanz XIX isoliert, die aufgrund der Analysenergebnisse die Summenformel $C_8H_6N_4 \cdot H_2O$ aufweist. NMR-, IR- und UV-Spektren, die im Kapitel E diskutiert werden sollen, deuten auf ein Pyrimido(4.5-d)pyrimidin hin. Das NMR-Spektrum ähnelt dem von M. Dymicky und W.T. Caldwell ⁵⁵⁾ beschriebenen 4-Hydroxy-1,2-dihydro-pyrimido-(4.5-d)pyrimidin, das diese Autoren bei der Umsetzung von 4-Amino-5-carbäthoxy- α -merkapto-pyrimidin mit Formamid

und anschließender Entschwefelung mit Raney Nickel bei $p_H=7$ erhielten. Sie führen dieses Ergebnis auf eine Leuckart-Reduktion des intermediär entstehenden 4-Aminomethylenamino-5-carbäthoxy-2-merkapto-pyrimidins zurück, das von ihnen bei um $10-20^\circ$ niedrigerer Temperatur gefaßt werden konnte.



Analog wäre Substanz XIX als 3,4-Dihydro-pyrimido-(4.5-d)pyrimidin . 1 Mol Kristallwasser aufzufassen. Man könnte sich dieses folgendermaßen entstanden denken:



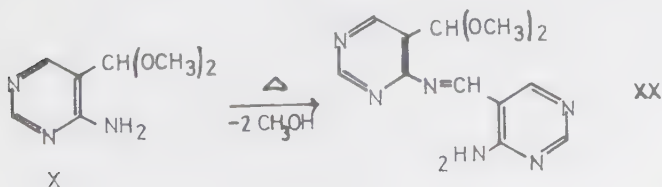
II. Umsetzung mit s-Triazin

Die Umsetzungen C I 2a-c mit Amidinen führten nicht zu den erwarteten Pyrimido(4.5-d)pyrimidinen oder nur in schlechter Ausbeute wie bei Umsetzung C I 2a. Teils sind Umlagerungsreaktionen wie beim Acetamidin, teils Zersetzung wie beim Formamidin oder starke Basizität des Reaktionsmediums für den unerwünschten Reaktionsverlauf verantwortlich. Daher mußte eine Zyklisierungs-komponente gefunden werden, die bei großer Nukleophilie nicht basisch reagierte, große thermische Stabilität und hohe Aktivierungsenergie besaß, wasserfrei gewonnen und leicht gehandhabt werden konnte.

Hierfür bot sich das s-Triazin an, das wie berichtet (56-57), bei hohen Temperaturen im Gleichgewicht mit Formamidin vorliegt und schon mehrfach zu heterocyclischen Synthesen (58-62) herangezogen wurde. Die Darstellung des s-Triazins gelang nach dem im hiesigen Institut ausgearbeiteten Verfahren (63-64) von M.K. Hajek (66) durch thermische Zersetzung von Trisformaminomethan.

II. a) Umsetzung von 4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (X) mit s-Triazin

4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (X) wurde zunächst im Molverhältnis 1:1 mit s-Triazin in wasserfreiem Benzol 72 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dabei erhielten wir eine gelbe, in Benzol schwer lösliche Substanz XX, die sich als Azomethin, aus 2 Mol Acetal entstanden, erwies:

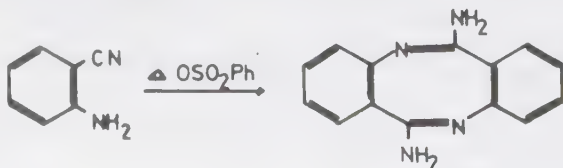


Das s-Triazin hatte also gar nicht reagiert. Eine Temperaturerhöhung auf 160° Ölbadtemperatur und Verwendung von wasserfreiem Dibutyläther als Lösungsmittel führte zu demselben Ergebnis.

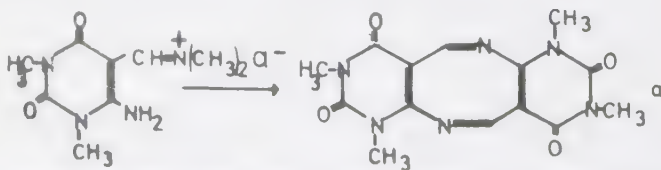
Ein Versuch, das 4-Amino-5- [(5'-dimethoxymethyl-pyrimidinyl(4'))] -aminomethylen-pyrimidin (XX) unter Abspaltung von Methanol zum Dipyrimido(b,f)diazocin zu zyklisieren, scheiterte:



Daß solche Reaktionen grundsätzlich möglich sind, teilen F.W. Cooper und M.W. Partridge ⁶⁶⁾ mit. Sie beschreiben Dimerisationen von o-Amino-benzonitrilen, die zu Dibenzo-(b,f)1,5-diazocinen führen.



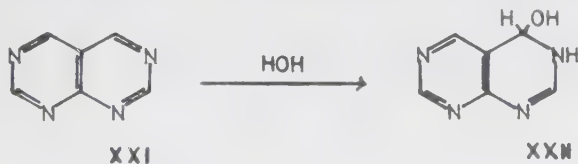
In der Pyrimidinreihe erhielt G. Simchen ⁶⁷⁾ durch Dimerisation von 1,3-Dimethyl-4-amino-5-N,N'-dimethylaminomethylen-uracil-hydrochlorid beim Rühren mit benzolischem Dimethylamin und Auflösen des Reaktionsprodukts in Wasser das Dipyrimido(4.5-b,4'.5'-f)1,5-diazocin a.



Nachdem nun die Umsetzung von X mit s-Triazin im Molverhältnis 1:1 nicht zum Erfolg geführt hatte, versuchten wir

diese mit höherer Konzentration von s-Triazin und ohne Lösungsmittel, d.h. in der Schmelze. Unter peinlichem Ausschluss von Feuchtigkeit setzten wir X mit s-Triazin im Molverhältnis 1:3 in der schon angeführten Apparatur bei 130° um. Nach 70 Minuten Reaktionszeit wurde das entstandene rötlichbraune Produkt mit wasserfreiem Benzol aufgenommen, vom Ungelösten abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das zurückbleibende Öl bei 110°/10⁻² mm der Sublimation unterworfen. Wir erhielten in 47,2-proz. Roh- und in 20,4-proz. Reinausbeute das Pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXI).

XXI ist eine weiße und, wie erwartet, sehr feuchtigkeitsempfindliche Substanz. Sie ist über getrocknetem Natriumsulfat in der Trockenpistole nur etwa drei Tage bei Raumtemperatur haltbar und zersetzt sich unter Rötlichfärbung. So ist es nicht verwunderlich, daß als Nebenprodukt bei obiger Umsetzung in 10-proz. Reinausbeute das 4-Hydroxy-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXII) gefaßt werden konnte, das durch Wasseranlagerung an XXI gebildet wird.



Die Struktur von XXI, XXII ist durch NMR-, IR- und UV-Spektren bewiesen und soll im Kapitel E erörtert werden.

In 4-Stellung nicht substituierte 3,4-Dihydro-pyrimido-(4.5-d)pyrimidine (7-H, 7-CH₃, 7-NH₂, 7-OH) wurden, wie schon berichtet, zum ersten Mal von S.K. Chatterji und „. Anand (26,63) dargestellt. Ein Strukturbeweis wurde dadurch erbracht, daß die Dihydropyrimidopyrimidine auf drei verschiedenen Wegen synthetisiert wurden, einmal durch Zyklisierung von 4-Amino-5-thioformamidomethylpyrimidin (2-R) oder von 4-Amino-5-aminomethylpyrimidin

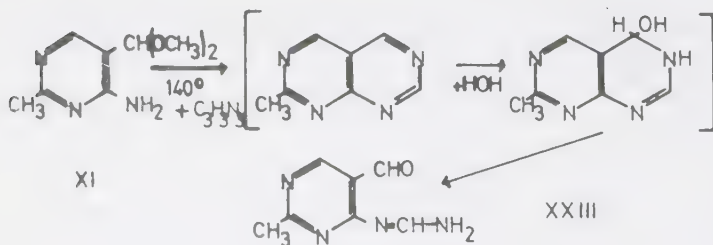
(2-R), zum andern durch Entschwefelung von 3,4-Dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin-2(1H)thion (7-R).

Da das 3,4-Dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (7-II) nur mit Kristallwasser erhalten werden konnte, ist zu vermuten, daß es sich hierbei ebenfalls um kovalentes Wasser handelt.

2,7-Disubstituierte 3,4-Dihydro-pyrimido(4.5-d) pyrimidine (2,7-CH₃, 2,7-C₆H₅, 2,7-C₆H₄) sind dagegen ohne Kristallwasser erhalten worden (69).

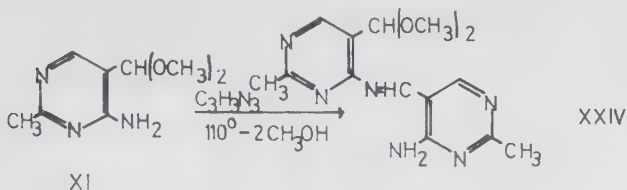
II. b) Umsetzung von 4-Amino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (XI) mit s-Triazin

Nach der unter II.a beschriebenen Methode wurde XI mit s-Triazin umgesetzt. Dabei erhielten wir bei der Aufarbeitung durch Sublimation in 20-proz. Ausbeute weißgelbe Kristalle, die an der Luft sofort zerflossen, nach einiger Zeit jedoch wieder fest wurden. Die weiße Substanz, die daraus nach nochmaliger Sublimation gewonnen wurde, stellte sich als 4-Amino-methylenamino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd (XXIII) heraus, der durch hydrolytische Ringöffnung aus 2-Methyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin entstanden sein muß:



Alle Versuche, durch Erhöhung der Konzentration an s-Triazin und durch extrem wasserfreies Arbeiten das 2-Methyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin doch noch zu erhalten, scheiterten.

Als wir molare Mengen s-Triazin und XI bei um 20° niedrigerer Temperatur umsetzten, kam es zu der auch bei der Umsetzung von X mit s-Triazin beobachteten Dimerisierung unter Bildung von XXIV.



II. c) Umsetzung von 4-amino-5-dimethoxymethyl-phenylpyrimidin (XII) mit s-Triazin

Bei der Schmelzkondensation molarer Mengen XII mit s-Triazin bei 120° wurde ebenfalls eine Azomethinbildung beobachtet. Wurde die Umsetzung dagegen bei $150-160^{\circ}$ im Molverhältnis 1:5 durchgeführt, so wurde in 38,5-proz. Ausbeute das 2-Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XVI) erhalten.

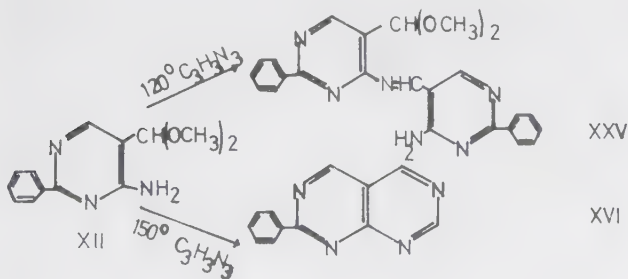
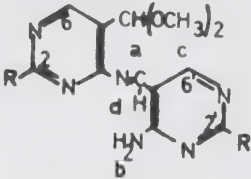


Tabelle 5 Ausbeuten, Schmelzpunkte, C-OR, -C=N- und NH₂-Valenzschwingungen, NMR-Spektren der Azomethine XX, XXIV, XXI

Azomethine XX, XXIV, XXV												
Azo-	Aus-	Schmp.	$\tilde{\nu}_{C-OR}$	$\tilde{\nu}_{C=N}$	$\tilde{\nu}_{NH_2}$							
me-	beute											
thin	%	°C	cm ⁻¹	cm ⁻¹	cm ⁻¹	H ₂	H ₆	H _{6'}	H _a	H _b	H _c	
XX	32.8	164	1100	1610	3290	9,1	8,84	9,33	5,81	8,56	3,35	
			1080	1588								
			1050									
XXIV	79.4	208	1100	1620	3280		8,86	9,35	5,73	8,58	3,35	
			1055	1590								
			1045									
XXV	82.0	229	1110	1598	3370		8,90	9,45	5,78	-	3,40	
			1043	1582	3250w							

III. Versuche zur Ausbeuteverbesserung und zur Klärung des Reaktionsverlaufs bei der Darstellung von Pyrimido(4.5-d)pyrimidin(XXI)

Wie wir schon berichteten, ist die Ausbeute an XXI sowohl von der zugesetzten Menge s-Triazin wie auch von der Temperatur abhängig. Wir fanden außerdem, daß die Zyklisierung nur unter den Bedingungen der Schmelzkondensation, nicht aber in Lösung, erfolgt. Ausbeutebestimmungen unter variierten Versuchsbedingungen - es wurden wegen der Zersetzlichkeit von XXI nur die Rohausbeuten bestimmt - ergaben eine höchste Ausbeute (48%) bei einer Temperatur von 130°, einer Reaktionszeit von 70 Min. und einem Molverhältnis von 1:3 (1 Mol X, 3 Mole s-Triazin). Verlängerung der Reaktionszeit, Erhöhung der Temperatur, noch größerer Überschuß an

s-Triazin, Verwendung des Äthyl-(XIII) anstelle des Methylacetals verbesserten die Ausbeute nicht.

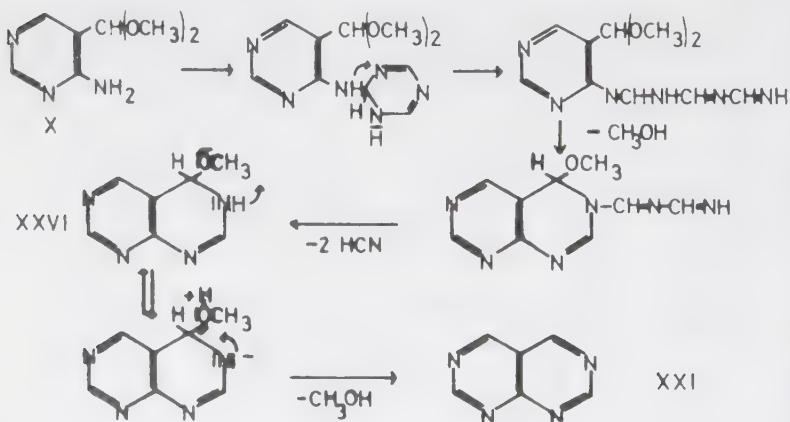
Tabelle 5 Rohausbeuten an Pyrimido(4.5-d)pyrimidinen (XXI) unter variierten Versuchsbedingungen in der Schmelze

Molverhältnis X : Triazin	Zeit Min.	Temp. °C	Ausbeute %	Ausgangs- produkt %	Schmp. °C
1 : 1	70	130	36		110-150
1 : 2	70	140	40		120-155
1 : 3	70	130	48		90-135
1 : 5	70	130	48		70-130
1 : 3	20	120	12	40	140-155
1 : 3 (XIII)	70	130	45		80-130
1 : 3	120	120	45		130-158
1 : 3	60	150	39		155-170 Zers.

Den Grund dafür, daß ein so großer Überschuß an s-Triazin notwendig ist, sahen wir in dessen Volatilität, die bewirkt, daß ein Teil aus der Reaktionsschmelze absublimiert und am Kühlfinger hängen bleibt. Wir setzten daher molare Mengen X und s-Triazin im Bombenrohr um. Bei einer Ofentemperatur von 130° und einer Reaktionszeit von 60 Min. fand keine Umsetzung statt. Erst als wir die Reaktion in wasserfreiem Benzol bei einer Ofentemperatur von 150° 24 Stdn. durchführten, fanden wir neben dem Ausgangsprodukt eine gelbe, in Benzol schwer lösliche Substanz, das 4-Methoxy-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXVI). Dessen NMR-, IR- und UV-Spektren sollen im Kapitel E erörtert werden.

Den Reaktionsverlauf bei der Umsetzung von X mit s-Triazin kann man sich wie folgt vorstellen:

Zuerst erfolgt nukleophiler Angriff der Aminofunktion des Acetals X an einem Kohlenstoffatom des Triazins, das infolge der Unsymmetrie der Ladungsverteilung stark positiviert ist, dann entsteht durch Ringöffnung ein lineares Anlagerungsprodukt, das sich durch Ausbildung des kleinsten möglichen Ringes stabilisiert unter Abspaltung von Methanol und Blausäure. Diese letztere kann entweder polymerisieren oder sich unter Abspaltung von NH_3 zersetzen.

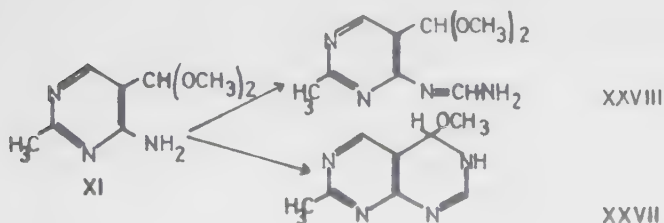


K.R. Huffman, F.C. Schaefer und G.A. Peters ⁷⁰⁾ konnten bei der Umsetzung von s-Triazin mit CH -aciden Verbindungen lineare Ringöffnungsprodukte des Triazins isolieren und damit beweisen, daß die Reaktion nicht über das Hexahydroderivat des Triazins verläuft, wie von Grundmann und Kreutzberger ⁵⁹⁾ ursprünglich angenommen.

Daß bei uns die Zyklisierungsreaktion auf der Stufe des Dihydropyrimidopyrimidins stehen bleibt, hat wohl seinen Grund darin, daß das alkalische Milieu die entstandene Ringacetalstruktur stabilisiert. Gibt man jedoch dem Ammoniak Gelegenheit zu entweichen wie bei der Schmelzkon-

densation, so wird die Methoxygruppe durch Protonenwanderung abgespalten, und man kommt zum Pyrimido-(4.5-d)pyrimidin.

Bei der analogen Umsetzung von 4-Amino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (XI) mit molaren Mengen s-Triazin erhielten wir neben einer kleinen Menge 4-Aminomethylenamino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (XXVIII), das sich unter Gelbfärbung und Geruch nach Mäuseurin zersetzt, das 4-Methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXVII), das als Pikrat analysiert wurde. Auch hier ist die 3,4-Dihydroform so stabil, daß es nicht zur Ausbildung eines voll-aromatischen Ringsystems kommt.



D Reaktionen des Pyrimido(4.5-d)pyrimidins (XXI) und seines 2-Phenyl-derivats (XVI)

Wie das einfache Pyrimidin sollte auch das Pyrimido-(4.5-d)pyrimidin als schwache Base zur Salzbildung mit anorganischen und organischen Säuren befähigt sein. Außerdem sollte es wie die Muttersubstanz mit Schwermetallsalzen Additionsverbindungen bilden. Infolge seines aromatischen Charakters müßte Pikratbildung erfolgen und wegen seines π -Elektronenmangels sollte es leicht der hydrolytischen Ringöffnung unterliegen.

I. Reaktion mit Pikrinsäure

Zugabe einer gesättigten Pikrinsäurelösung zur Lösung von XXI und XVI in wasserfreiem Tetrahydrofuran ergab intensive Gelbfärbung, aber keinen Niederschlag.

II. Reaktion mit Chlorwasserstoff

Beim Einleiten von wasserfreiem HCl in eine Lösung von XXI in wasserfreiem Tetrahydrofuran entstand ein weißer Niederschlag, der jedoch so hygroskopisch war, daß er nicht gehandhabt werden konnte.

III. Additionsverbindung mit Hg(II)Cl_2

XXI und XVI gaben stabile Additionsverbindungen mit Hg(II)Cl_2 .

	Schmp.
XXI . Hg(II)Cl_2	276°
XVI . Hg(II)Cl_2	307°

IV. Reaktionen mit Wasser und Alkohol

Da beim Lösen von XXI in Wasser nach einiger Zeit ein Niederschlag erhalten wurde, der sich durch Mischschmelzpunkt und IR-Spektren als identisch mit 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd (VII) herausstellte, war es von Interesse, den Reaktionsablauf bei der Hydrolyse von XXI kennenzulernen. Er wurde mit Hilfe der kernmagnetischen Resonanz verfolgt.

Das NMR-Spektrum von XXI, das in Hexadeuterodimethylsulfoxid 2 Singulettts bei 9,7 δ (entsprechend H-4 und H-5) und bei 9,93 δ (entsprechend H-2 und H-7) zeigt, weist in deuteriertem Wasser bei Raumtemperatur nach 10 Min. 4 verbreiterte Singulettts auf, bei 9,66 δ , 9,91 δ , 8,66 δ , 8,86 δ . Die beiden erstgenannten Peaks entsprechen den obengenannten - sie sind nur infolge Wechselwirkung mit dem

anderen Lösungsmittel geringfügig nach höherem Feld verschoben - und gehören daher dem Pyrimido(4.5-d)-pyrimidin zu, während die beiden letztgenannten, wie im Kapitel E noch zu erörtern sein wird, dem 4-Hydroxy-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXII) zuzuordnen sind.

Aus der Integration ist ersichtlich, daß XI und XXII ungefähr in derselben Konzentration in der Lösung vorhanden waren, d.h. nach 10 Min. sind bei Raumtemperatur ungefähr 50 % des Pyrimido(4.5-d)pyrimidins in die Dihydroform übergegangen.

Eine erneute Aufnahme derselben Lösung nach 2 Stdn. zeigte ein völlig anderes Bild. Die 4 Signale bei 8,60 δ , 8,86 δ , 9,66 δ , 9,91 δ waren nur noch angedeutet vorhanden, dafür traten 3 neue Signale auf, bei 6,6 δ , 8,76 δ und 9,90 δ , die, wie aus Tabelle 3 zu ersehen ist, dem 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd zuzuordnen sind.

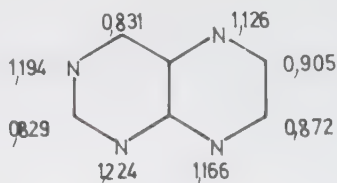
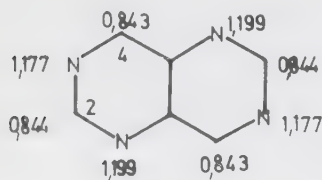
Bei der Solvolyse von XI mit Deuteromethanol erhielten wir nach 30 Min. die Signale von 4-Methoxy-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin: 2 Singulettts bei 8,7 δ und 8,93 δ , die H-5 bzw. H-7 entsprechen, 1 verbreitertes Singulett bei 7,66 δ , das dem Proton in 3-Stellung und 1 Peak bei 4,83 δ , der dem Methinproton in 4-Stellung zugehört (vergleiche Kapitel E).

Die Existenz von kovalentem Wasser bzw. Methanol, wie sie von den Pteridinen bekannt ist, kann also unmittelbar aus den NMR-Spektren gefolgert werden.

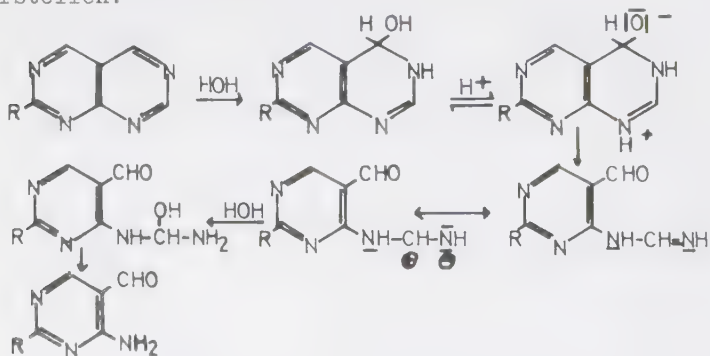
Daß die Reaktion nicht auf der Stufe des Hydrats XII stehen bleibt, sondern mit überschüssigem Wasser zur vollständigen Ringöffnung führt, ist ebenfalls vom Pteridin her bekannt.

Diese Ringöffnung ist eine Folge des π -Elektronendefizits

am C-4. Wie J.W. Wesley und S.C. Wait ⁷¹⁾ durch Elektronendichte- und Energieniveauberechnungen an 64 Azanaphthalinen, darunter an Pteridin und Pyrimido(5.4-d)pyrimidin, zeigen konnten, ist die Elektrendichte am C-4 geringer als am C-2:



Man kann sich den Mechanismus der Ringöffnung, wie von I. Inoue, A. Albert, E.C. Taylor, W. Pfeleiderer und Mitarbeitern ⁷²⁻⁷⁵⁾ diskutiert, folgendermaßen vorstellen:



2-Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XVI) zeigte diese leichte Ringöffnung nicht. Nach 20minütigem Kochen mit Wasser konnten 80 % unverändert zurückgewonnen werden. Erst bei ebensolangem Kochen von XVI in 0,1n Salzsäure konnte der 4-Amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd (IX) isoliert werden. Der Grund dafür dürfte in der Mesomeriestabilisierung des Heteroaromaten durch den Phenylkern zu suchen sein.

2. Physikalische Eigenschaften von Pyrimido(4.5-d)-pyrimidinen

I. Schmelzpunkte

Wie die isomeren Pteridine haben auch die Pyrimido-(4.5-d)pyrimidine mit Ausnahme von XVI keine exakten Schmelzpunkte, sondern zersetzen sich in einem Intervall. So hinterbleibt bei der Verbrennung im Bombenrohr vielfach ein Rückstand, der auf unvollständige Verbrennung schließen läßt.

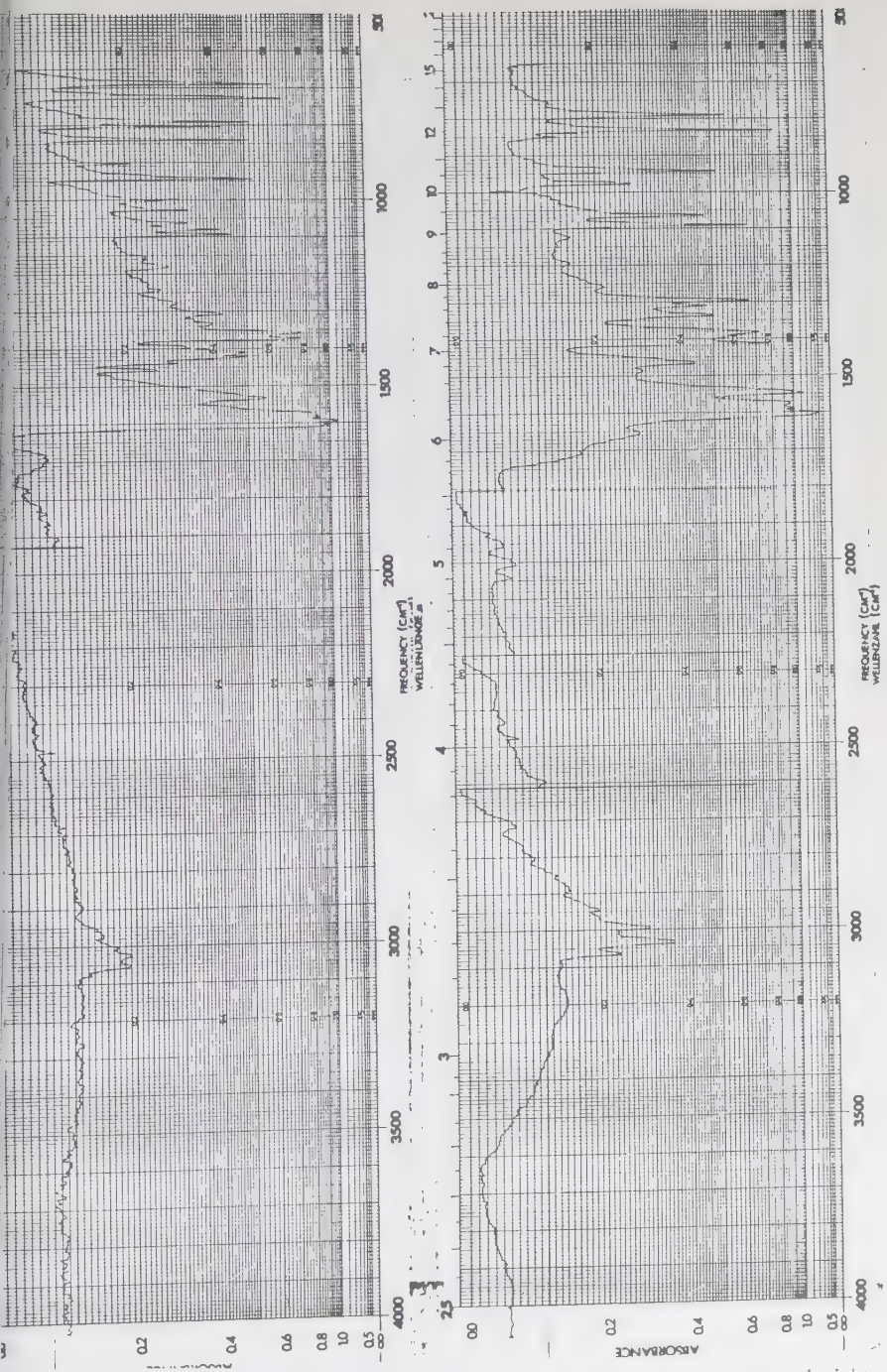
Um festzustellen, ob eine von den genannten Substanzen analysenrein war oder nicht, wurde die Dünnschichtchromatografie herangezogen. Zum Nachweis diente ein Fluoreszenzindikator.

II. Schwingungsspektren

Wenn man die in KBr aufgenommenen IR-Spektren der Pyrimidopyrimidine mit denjenigen des Pyrimidins ⁷⁶⁻⁷⁸⁾ und des Pteridins ⁷⁹⁾ vergleicht, kommt man zu auffälligen Übereinstimmungen. So entspricht die Bande des Pyrimidins bei 1570 cm^{-1} , die einer $\bar{\nu}$ -Ring-Schwingung ⁷⁶⁾ zugeschrieben wird, derjenigen des Pyrimido(4.5-d)pyrimidins (XXI), die Doppelbande des Pyrimidins bei 795 cm^{-1} und 813 cm^{-1} , die ν -CH-Schwingungen ⁷⁷⁾ zugeschrieben wird, ist geringfügig nach höherer Wellenzahl verschoben. Nur die einer ν -CH-Schwingung zugeordnete Bande des Pyrimidins bei 1230 cm^{-1} fehlt beim Pyrimido(4.5-d)-pyrimidin ganz.

Tabelle 6 IR-Spektren von Pyrimidin und den Pyrimido-(4.5-d)Pyrimidinen XVI, XIX, XXI, XXII, XXVI, XXVII

Schwingung cm ⁻¹	Pyrimidin	XVI	XXI	XIX	XXII	XXVI	XXVII
$\tilde{\nu}$ -CH	3048 3001 3083	3046 3005	3030 2995 3065	3040	3030	3030	3040
		2934		2920	2930	2930	2910
$\tilde{\nu}$ -Ring		1600 1592	1600 1590	1600	1600 1590	1600 1565	1595 1590
	1570	1570	1570	1580	1570	1560	1580
		1550	1550	1550	1540	1540	
	1467	1460		1480 1420	1480 1420	1420	1415
	1402	1410		1400			
	1371	1372	1365	1340	1320	1390	1385
β -Ring		1308	1295	1295 1240	1295 1250	1270	1305 1255
	1227				1210		1205
	1141				1135	1120	
	1161			1170	1195	1185	1190
		1092	1090				
	1021	1030			1055	1045	1018
Ring breath	991 1066	1000 1000	985 1065	1100	1100	980 1085	1085
γ -CH	870 980 722 806	840 945 730 790	830 942 790	825 930 755		945 935 790	935 712 790



1: IR-Spektrum von 2-Phenylpyrimido(4,5-d)pyrimidin

Abb. 2: IR-Spektrum von Pyrimido(4,5-d)pyrimidin

III. Kernmagnetische Resonanzspektren

Das NMR-Spektrum des Pyrimido(4.5-d)pyrimidins ⁸⁰⁾ (XXI) zeigt 2 Singuletts bei $\delta=9,93$ (H-2 und H-7) und $\delta=9,76$ (H-4 und H-5), die in ihrer chemischen Verschiebung denjenigen des Pyrimidinrings des Pteridins ⁸¹⁾ entsprechen. Die Signale von XXI haben eine Kopplungskonstante von 10 Hz. Da der 4-Aminopyrimidin-5-aldehyd dieselbe Kopplungskonstante aufweist, liegt es nahe anzunehmen, daß zwischen H-4 und H-5 keine Kopplung auftritt.

Eine von Karplus angegebene Gleichung ⁸²⁾ verknüpft die Kopplungskonstante mit dem Diederwinkel. Sie gilt unter Berücksichtigung von Korrekturgliedern wie Hybridisierungsgrad und Substituenteneinfluß auch für ungesättigte Ringsysteme. Daraus ergibt sich für XXI ein Winkel von 120° und damit ebener Bau.

Das 2-Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XVI) gibt 2 Multipletts bei $\delta=7,68$ und $\delta=8,61$, die dem Phenylkern zugehören und 3 Singuletts bei $\delta=9,61$, $\delta=9,81$, $\delta=9,93$, die H-4, H-5, H-7 zuzuordnen sind. Nimmt man jedoch statt Hexadeuterodimethylsulfoxid Deuteriochloroform als Lösungsmittel, werden alle Signale nach höherem Feld verschoben. Zusätzlich verschwindet 1 Singulett, dafür tritt ein verbreitertes Signal bei $\delta=9,68$ auf, das in der Integration 2 Protonen entspricht (H-5, H-7).

Das 4-Hydroxy-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXII) gibt Signale bei $\delta=9,96$ (H-2), $\delta=8,87$ (H-7), $\delta=8,7$ (H-5), $\delta=7,83 - 8,3$ (NH, Verbreiterung durch Quadrupolrelaxation) und $\delta=4,0 - 5,0$ (CH und CH verschmiert). Wenn man dasselbe Spektrum statt bei Normaltemperatur bei 113° aufnimmt, erscheinen die Signale geringfügig nach höherem Feld verschoben. Die Zugabe einer Spur D₂O bei dieser Temperatur bewirkt eine Verschärfung des NH-Signals, das nun bei $\delta=8,1 - 8,2$

erscheint. Auch das CH-Signal ist jetzt fixiert bei $\delta=4,00$.

Das NMR-Spektrum des 4-Methoxy-3,4-dihydro-pyrimido-(4.5-d)pyrimidins (XXVI) entspricht im wesentlichen dem vorhergehenden. Das NH-Signal ist geringfügig nach tieferem, das H-2-Signal nach höherem Feld verschoben, das OCH₃-Signal kommt bei $\delta=3,2$.

4-Methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-pyrimido-(4.5-d)pyrimidin (XXVII) wurde als Filtrat aufgenommen. Es traten nur 3 Signale auf, bei $\delta=3,55$, $\delta=4,32$, $\delta=5,56$, die H-5, H-4 und den beiden Methylgruppen zugeschrieben werden.

3,4-Dihydro-pyrimido-(4.5-d)pyrimidin (XIX) gibt 3 Singulets bei $\delta=8,81$, $\delta=9,36$, $\delta=8,68$, die H-2, H-7, H-5 zugeordnet werden. Das CH₂-Signal erscheint bei 4,2-5,0 und das NH-Signal fehlt.

Zum Vergleich sind in der folgenden Tabelle die NMR-Spektren des Pyrimidins ⁸³⁻⁸⁴⁾, Chinoxalins ⁸⁵⁾, Pteridins ⁸¹⁾ und des 4-Hydroxy-1,2-dihydro-pyrimido-(4.5-d)-pyrimidins ⁵⁵⁾ den von uns gefundenen Pyrimido-(4.5-d)-pyrimidinen gegenübergestellt.

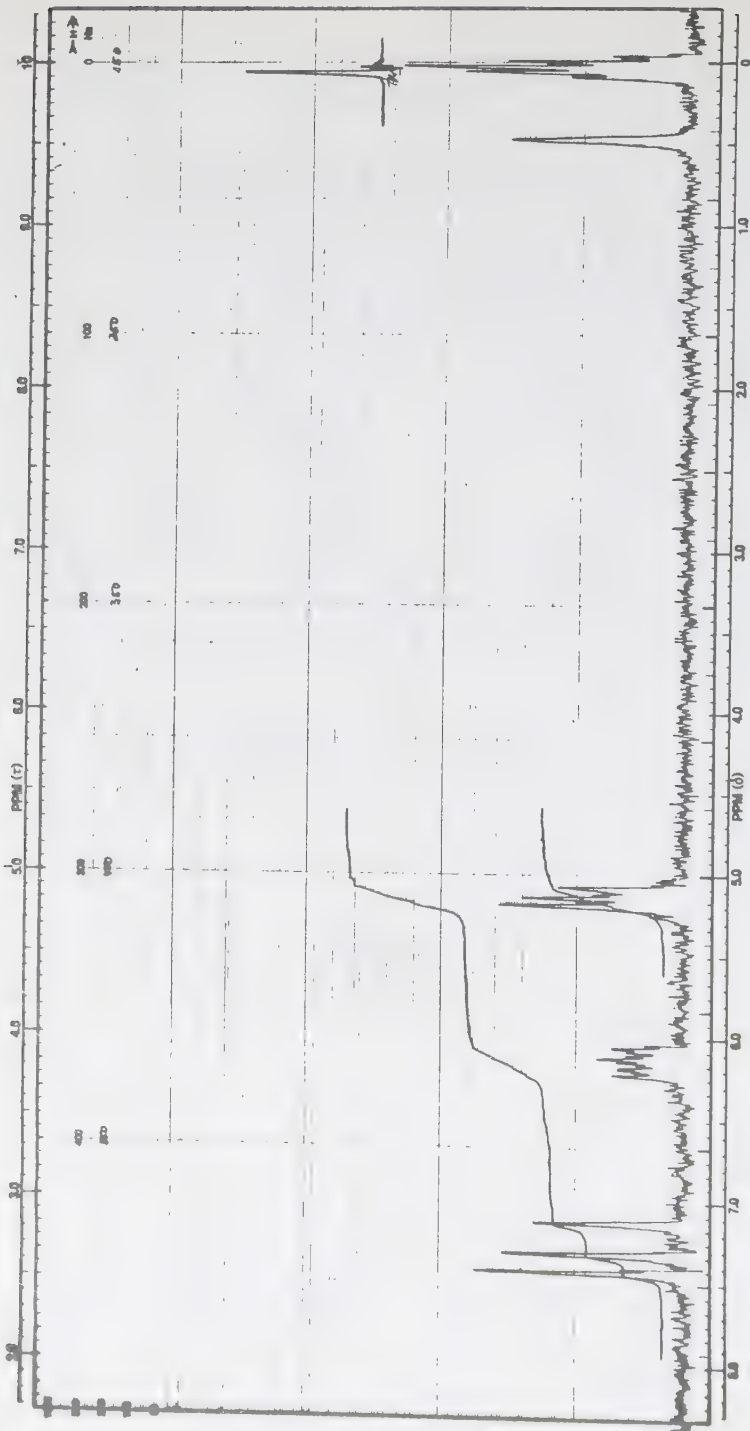


Abb. 3: NMR-Spektrum von 2-Phenyl-
pyrimido(4,5-d)pyrimidin-5(1H)-one

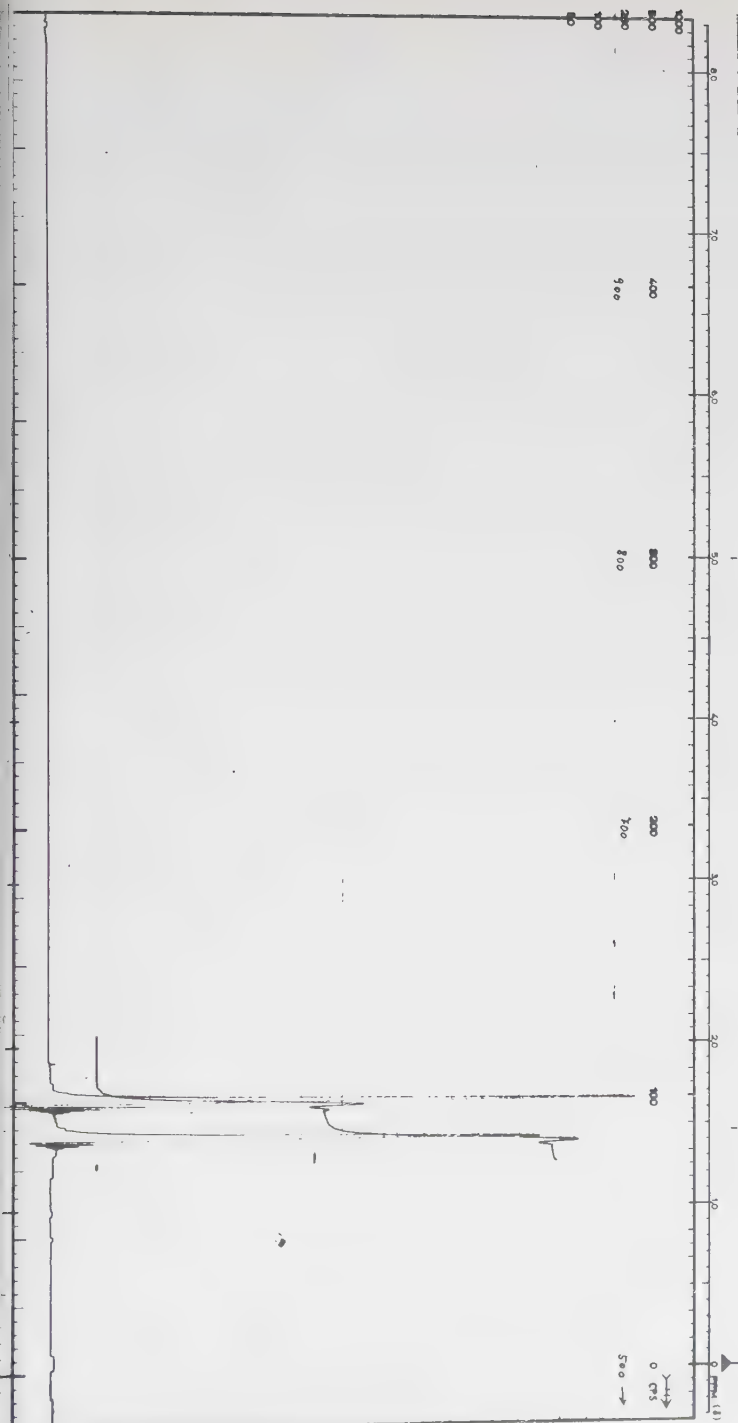
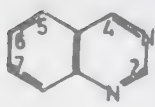
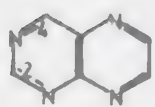
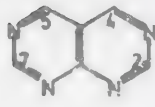
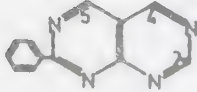
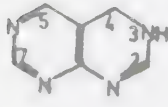
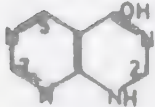


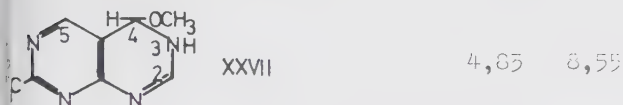
Tabelle 7 NMR-Spektren von Pyrimidin, Chinoxalin, Pteridin, 4-Hydroxy-1,2-dihydro-pyrimido-(4.5-d)pyrimidin und den Pyrimido(4.5-d)-pyrimidinen XVI, XIX, XXI, XXII, XXVI, XXVII

Substanz	-werte					
	H - 2	H - 3	H - 4	H - 5	H - 6	H - 7
	9,26		8,78	7,36	8,78	
	8,50		8,10	7,84	7,84	7,84
	9,80		9,65			
	XXI 9,93		9,76	9,76		9,93
	XVI 9,93		9,61	9,81		
	XIX 9,81		4,83	8,68		9,36
	4,73			8,38		8,56

Fortsetzung Tabelle 7

-Werte

Substanz 1 - 2 1 - 3 1 - 4 1 - 5 1 - 6 1 - 7



IV. Ultraviolettabsorption

Für Heteroaromaten gilt die Regel, daß ihre UV-Spektren in großen Zügen denjenigen der zugehörigen Aromaten entsprechen, da die Absorptionen durch Elektronenübergänge von π -Elektronen zustandekommen. Man spricht von $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergängen. Im Gegensatz zum Aromaten gibt es beim Heteroaromaten auch $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge, die durch Einbeziehung des einsamen Elektronenpaares des Heteroatoms in die Elektronenwolke des Kerns erklärt werden. Diese sind durch hypsochrome Verschiebung; beim Wechsel vom unpolaren zum polaren Lösungsmittel festzustellen, sie sind häufig von $\pi \rightarrow \pi^*$ -Banden überlagert.

So ähnelt das Spektrum des Pyrimido(4.5-d)pyrimidins dem Naphthalin⁸⁶⁾ und natürlich dem Pyrimido(5.4-d)-pyrimidin. Da ähnliche Chromophore auch im 4-Aminopyrimidin-5-aldehyd vorhanden sind, ist es nicht verwunderlich, daß sich auch dieser von den erstgenannten wenig unterscheidet.

Der $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang beim Pyrimido(4.5-d)pyrimidin kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden, da die Lösungsmittelbedingte Verschiebung sehr gering ist. Es wird vermutet, daß es sich bei der langwelligen Bande um einen solchen $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang handelt.

Protonierung wirkt sich ebenfalls durch Verschiebung der Absorption ins Kurzwellige aus, denn die nichtbindenden Elektronen, die aus geometrischen Gründen in sp^2 -Orbitalen gehalten werden, sind weitgehend lokalisiert. Die Stabilisierung in diesen Bahnen durch Protonierung erniedrigt ihre Energie, Ergebnis: hypsochrome Verschiebung. So ist beim 4-Hydroxy-5,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)-pyrimidin die langwellige Bande von 310 m μ nach 285 m μ verschoben.

Tabelle 8 Maxima verschiedener Pyrimido(4.5-d)pyrimidine in verschiedenen Lösungsmitteln

Substanz	$\lambda_{\max}$ (m μ)	$\log \epsilon_{\max}$	Konz. (molar)	Lösungsmittel
Pyrimido-(4.5-d)-pyrimidin (XXI)	248 310	3,82 3,67	5 $\cdot 10^{-5}$	CH ₃ CN
	248 311	3,83 3,67	1 $\cdot 10^{-4}$	CH ₃ CN
	214 249 311	3,95 3,82 3,66	1 $\cdot 10^{-4}$	Dioxan
	248 310	4,03 3,78	1 $\cdot 10^{-4}$	EtOH
	248 309	3,87 3,65	1 $\cdot 10^{-4}$	C ₆ H ₁₂
	248 307	3,66 3,58	5 $\cdot 10^{-5}$	C ₆ H ₁₂
	248 310	3,86 3,65	1 $\cdot 10^{-4}$	H ₂ O
	316	3,66	1 $\cdot 10^{-4}$	DMSO
	311	3,63	1 $\cdot 10^{-4}$	0,1n NaOH
	249 290	4,02 3,45	1 $\cdot 10^{-4}$	0,1n HCl
2-Phenyl (XVI)	250 274 312	4,29 4,12 4,08	4.62 $\cdot 10^{-5}$	CH ₃ CN
	253 275 315	4,36 4,17 4,12	5.2 $\cdot 10^{-5}$	Dioxan
	253 310	4,29 3,99	4.99 $\cdot 10^{-5}$	EtOH
	254 277 315	4,28 4,13 4,11	4.98 $\cdot 10^{-5}$	CH ₂ Cl ₂
	252 273 309	4,18 4,36 4,00	5.0 $\cdot 10^{-5}$	H ₂ O
	251 275 322	4,19 4,19 4,02	2.5 $\cdot 10^{-5}$	0,1n NaOH
	256 4,53		5.22 $\cdot 10^{-5}$	0,1n HCl
4-Hydroxy (XXII)	215 285	3,91 3,94	5 $\cdot 10^{-5}$	EtOH
3,4-dihydro (XXIII)	285	3,85	5 $\cdot 10^{-5}$	H ₂ O
4-Methoxy (XXVI)	215 266 341	3,92 3,84 3,26	5 $\cdot 10^{-5}$	CH ₃ CN
3,4-Dihydro (XIX)	233 317	3,8 3,67	2 $\cdot 10^{-4}$	EtOH
2,4,6,8,-tetramethoxy-pyrimido(5.4-d)-pyrimidin ⁸⁷⁾	257 32	4,04 3,76		CH ₃ Cl ₃

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Beschreibung der Versuche erfolgt nach der im theoretischen Teil angegebenen Reihenfolge. Es werden nur Substanzen erwähnt, die bisher in der Literatur nicht beschrieben sind und solche, die in besserer Ausbeute erhalten wurden.

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktsapparat nach Lindström bestimmt und unkorrigiert angegeben. Die Analysen wurden am hiesigen Institut zum Teil in konventionellen Apparaturen zur Mikro-CHN-Bestimmung, zum Teil im CHN-Autoanalyser der Firma Technikon, Frankfurt, unter der Leitung von Herrn Dr. Rodzinski durchgeführt, dem ich an dieser Stelle danken möchte.

Die IR-Spektren wurden, sofern im Text nichts anderes angegeben ist, nach der Kaliumbromid-Preßtechnik mit einem Registrierphotometer Modell 221 der Firma Perkin-Elmer, die NMR-Spektren mit dem Varian A 60-Gerät aufgenommen. Die UV-Spektren wurden mit selbstregistrierendem UV-Spektrographen Cary-Modell 14 PM-50 mit $5 \cdot 10^{-5}$ bis 10^{-4} molaren Lösungen bestimmt. Die Einwaage der Substanz XXI erfolgte hierzu unter Luftausschluß. Die Aufnahmen wurden sofort d.h. nach höchstens 5 Minuten Stehenlassen der Lösung durchgeführt.

Zur Dünnschichtchromatografie wurden Trägerplatten mit Kieselgel-Beschichtung nach G. Stahl unter Beimengung von 1% Leuchtpigment ZS Super der Firma Seelze, Hannover, verwendet, zur Dickschichtchromatografie Trägerplatten mit Kieselgel PF₄₅₄. Als Fließmittel diente wasserfreies Tetrahydrofuran.

Die Lösungsmittel wurden nach den im Organikum angegebenen Vorschriften getrocknet und destilliert mit Ausnahme des Butanols, das mit Calciumhydrid wasserfrei erhalten wurde.

Ammoniakgas wurde mittels dreier Trockentürme (Kaliumhydroxid), Phosgen und Chlorwasserstoff mittels Schwefelsäure getrocknet. Zur Reinigung und Trocknung des Stickstoffsiente ein Apparat aus mit Kohle, Kupfer-I-oxyd, Kaliumhydroxid und Silikagel beschickten, hintereinandergeschalteten Trockentürmen.

Zu A I.

Darstellung von 4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyden

4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyd (I)

Ansatz: 49.0 g (0.24 Mol) 4,6-Dihydroxy-5-N-dimethyl-amino-methylen-pyrimidinium-chlorid 31)
377.5 g (2.47 Mol) Phosphoroxychlorid (frisch dest.)
7.0 g (0.057 Mol) Dimethylanilin (frisch dest.)
6 ml Wasser

Zum mit Eis gekühlten Phosphoroxychlorid fügt man das Wasser hinzu und nach Abklingen der Reaktion das Dimethylanilin. Nun wird das Eisbad entfernt und gewartet, bis das Reaktionsgemisch Raumtemperatur erreicht hat. Man gibt auf einmal den frisch dargestellten Aminomethylenkomplex zu und läßt das Reaktionsgefäß in ein auf 120° vorgeheiztes Ölbad eintauchen. Die Reaktion dauert 12-15 Stdn.

Danach läßt man auf 40° Ölbadtemperatur abkühlen und destilliert dann sofort im Wasserstrahlvakuum bei ca. 20 mm Hg das überschüssige Phosphoroxychlorid ab, aber nur soweit, daß der Rückstand noch beweglich bleibt - Vorsicht: Substanz sublimiert leicht! Der Rest des Phosphoroxychlorids wird durch Hydrolyse zerstört: Man installiert in einem Eis-Kochsalzbad ein mit 250 g Eis gefülltes Becherglas und gießt den mit 400 ml Chloroform aufgenommenen Rückstand unter langsamem Rühren darauf. Dabei ist darauf zu achten, daß die Temperatur nicht über 5° ansteigt.

Wenn das Eis zerstört ist, turbinert man kräftig und läßt die Temperatur langsam auf 20° kommen, notfalls muß man noch etwas Eis zugeben. Nachdem die HCl-Entwicklung aufgehört hat, überführt man die Mischung in einen Scheidetrichter und schüttelt dreimal mit 200 ml Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformauszüge werden mit 250 ml gesättigter Natriumbikarbonatlösung gewaschen und dann nochmals mit ebensoviel Wasser. Unter Zusatz von 100-200 ml wasserfreiem Benzol wird das Chloroform am Rotationsverdampfer entfernt.

Rohausbeute: 40 g grünes Öl, das beim Abkühlen erstarrt; dieses wird aus niedrigsiedendem Petroläther oder n-Hexan umkristallisiert.

Reinausbeute: 31.0 g (67.8 % d.Th.) leicht gelblich gefärbte Nadeln

Schmp.: 61-63° (n-Hexan)

Lit.:³¹⁾ Schmp.: 61-63°

Schmp.: 67-69° (Petroläther)

Lit.:³³⁾ Schmp.: 69-70°

Die Substanz kann durch Sublimation bei 40-50° /10⁻²mm gereinigt werden.

Schmp.: 67-69°

4,6-Dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd (II)

Ansatz:	50.0 g (0.23 Mol)	4,6-Dihydroxy-2-methyl-5-N-dimethylaminomethylen-pyrimidinumchlorid ³¹⁾
	500.0 g (3.27 Mol)	Phosphoroxychlorid (frisch dest.)
	7.0 g (0.057 Mol)	Dimethylanilin (frisch dest.)
	10 ml	Wasser

Die Umsetzung erfolgt wie oben angegeben.

Rohausbeute: 45 g rotbraunes Pulver; dieses wird mit n-Hexan bei Raumtemperatur solange extrahiert, bis das Hexan nur noch schwach gelb gefärbt ist. Die vereinigten Hexanauszüge werden am Rotationsverdampfer bis

um Auskristallisieren der Substanz eingeengt und zur Ver-
mehrung der Kristalle über Nacht in den Kühlschrank ge-
stellt.

ausbeute: 33.0 g (70 % d.Th.)
nach Sublimation bei $70^{\circ}/10^{-2}\text{mm}$

Schmp.: $100-102^{\circ}$

Schmp.: $105-106^{\circ}$

Lit.:³¹⁾

Schmp.: $103-105^{\circ}$

6-Dichlor-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd (III)

ansatz: 56.0 g (0.20 Mol) 4,6-Dihydroxy-2-phenyl-5-N-dimethyl-
aminomethylen-pyrimidiniumchlorid ³¹⁾
408.8 g (2.67 Mol) Phosphoroxchlorid (frisch dest.)
12.0 g (0.01 Mol) Dimethylanilin (frisch dest.)
7.0 ml Wasser

die Umsetzung erfolgt wie bei I angegeben.

ausbeute: 50 g rotbraune Substanz
einausbeute: 40.6 g (80 % d.Th.) gelbe Kristalle; diese
sind aus Ligroin umkristallisiert worden. Schmp.: $158-159^{\circ}$
Lit.:³¹⁾ Schmp.: $152-154^{\circ}$

eine Reinigung durch Sublimation empfiehlt sich nicht, da
viel Substanz dabei zersetzt wird.

zu A II.

darstellung von 6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyden

6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyd (IV)

ansatz: 31.0 g (0.174 Mol) 4,6-Dichlor-pyrimidin-5-alde-
hyd (I)
800 ml wasserfreies Benzol
trockenes Ammoniakgas

unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß wird in die Lösung
von I in Benzol bei Raumtemperatur trockenes Ammoniakgas
eingeleitet. Nach kurzer Zeit wird die Lösung trüb und er-
wärmt sich. Man leitet solange Ammoniak ein, bis nichts
mehr ausfällt - das dauert 3 - 5 Stdn. - und läßt über Nacht

stehen. Anderntags wird der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gut nachgewaschen, um das mitausgefallene Ammoniumchlorid abzutrennen. Das benzolische Filtrat wird zur Trockne eingeengt. Der hierbei erhaltene Rückstand und der oben erhaltene Niederschlag geben zusammen eine Rohausbeute von 28 g, die aus 99-proz. Äthanol umkristallisiert wird.

Reinausbeute: 25.0 g (90 % d.Th.) Schmp.: 164-165° (Zers.)
Lit.:³¹⁾ Schmp.: 169° (Zers.)

6-Chlor-4-amino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd (V)

Ansatz: 33.0 g (0.172 Mol) 4,6-Dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd (II)
600 ml wasserfreies Benzol
trockenes Ammoniakgas

Die Umsetzung erfolgt wie bei IV angegeben.

Rohausbeute: 29 g gelbliche Kristalle

Reinausbeute: 25.0 g (85.0 % d.Th.) Schmp.: 183-186° (Zers.)
(Äthanol)

Zur Analyse wird nochmals aus Ligroin umkristallisiert.
Schmp.: 192-193° (Zers.)

$C_6H_6N_3OCl$ (171.6) Ber.: C 42.00 H 3.53 N 24.49 Cl 20.66
Gef.: C 42.18 H 3.68 N 24.28 Cl 20.68

6-Chlor-4-amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd (VI)

Ansatz: 40.0 g (0.158 Mol) 4,6-Dichlor-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd (III)
300 ml wasserfreies Benzol
trockenes Ammoniakgas

Die Löslichkeit von III in Benzol ist sehr viel größer als die von I, so daß man in konzentrierterer Lösung arbeiten kann. Die Umsetzung erfolgt wie bei IV angegeben, jedoch bei 50-60°. Auch ist eine längere Einleitungs- und Reaktionszeit von insgesamt 16 Stdn. erforderlich.

Rohausbeute: 35 g gelbe Kristalle

Reinausbeute: 26.5 g (71 % d.Th.) Schmp.: 172-174°
(Äthanol)

Für Analyse wird nochmals aus Ligroin umkristallisiert.
Schmp.: 174-176°

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3\text{OCl}$ (233.6) Ber.: C 56.56 H 3.45 N 17.99 Cl 15.81
Gef.: C 56.66 H 3.52 N 18.09 Cl 15.41

zu A III.

Darstellung von 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyden

4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd (VII)

Ansatz: 8.7 g (0.055 Mol) 6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyd (IV)
1.2 g 10%ige Palladiumtierkohle
2.0 g Magnesiumoxid
150 ml wasserfreies Methanol
1.23 l (0°/760 mm) Wasserstoff

Der 6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyd wird im Methanol zusammen mit dem Katalysator und dem Magnesiumoxid suspendiert und bei 40° der Hydrierung unterworfen, die nach 10-13 Stdn. beendet ist. Danach wird vom Ungelösten abfiltriert und der Niederschlag mehrmals mit heißem Methanol nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden auf 10-20 ml eingeengt und der entstandene Niederschlag abfiltriert.

Rohausbeute: 5.5 g

Das Filtrat wird vollends zur Trockne eingeengt und mit einer sehr geringen Menge Wasser aufgenommen. Aus dieser Lösung fällt beim Abkühlen nochmals 1 g.

Gesamtrohausbeute: 6.5 g Schmp.: 185-190°

Es wird aus wenig Wasser umkristallisiert.

Reinausbeute: 6.0 g (90 % d.Th.) Schmp.: 190-192°

Zur Analyse wird die wäßrige Lösung mit Aktivkohle gekocht.

Schmp.: 192-193°

Lit.:²⁷⁾ Schmp.: 179-181°

$C_5H_5N_3O$ (123.1) Ber.: C 48.78 H 4.10 N 34.14

Gef.: C 48.78 H 4.04 N 34.17

Wird die Hydrierung mit größeren Ansätzen durchgeführt, verringert sich die Ausbeute infolge Bildung eines rötlich-braunen Harzes.

4-Amino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd (VIII)

Ansatz: 6.5 g (0.037 Mol) 6-Chlor-4-amino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd (V)

1.0 g 10%ige Palladiumtierkohle

1.5 g Magnesiumoxid

100 ml wasserfreies Methanol

0.85 l (0°/760 mm) Wasserstoff

Die Umsetzung erfolgt wie bei VII angegeben.

Rohausbeute: 4.9 g

Reinausbeute: 4.7 g (90 % d.Th.) Schmp.: 192-198°

Zur Analyse wird aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 197-198°

Lit.:⁴⁶⁾ Schmp.: 196°

$C_6H_7N_3O$ (137.1) Ber.: C 52.56 H 5.15 N 30.65

Gef.: C 52.38 H 5.06 N 30.73

4-Amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd (IX)

Ansatz: 13.0 g (0.055 Mol) 6-Chlor-4-amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd (VI)

3.0 g 10%ige Palladiumtierkohle

3.0 g Magnesiumoxid

200 ml wasserfreies Methanol

1.24 l (0°/760 mm) Wasserstoff

Die Umsetzung erfolgt wie bei VII angegeben.

Rohausbeute: 11 g

Schmp.: 170-176°

Da die Substanz in Wasser zu gut löslich ist, wird sie aus Ligroin umkristallisiert.

Reinausbeute: 10.5 g (95 % d.Th.)

Schmp.: 173-176°

Zur Analyse wird die Ligroinlösung mit Aktivkohle gekocht.

Schmp.: 178-180°

$C_{11}H_9N_3O$ (199.2)

Ber.: C 66.32 H 4.56 N 21.10

Gef.: C 66.42 H 4.65 N 21.21

Zu B.

Acetalisierungsumsetzungen der 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyde

4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (X)

a)

Ansatz: 3.0 g (0.024 Mol) 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd (VII)

4.0 g (0.023 Mol) p-Toluol-sulfonsäure, aus $CHCl_3$
umkristallisiert

12.7 g (0.12 Mol) o-Ameisensäuremethylester

100 ml wasserfreies Methanol

4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd, p-Toluolsulfonsäure und o-Ameisensäuremethylester werden in Methanol gelöst und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann werden 1.3 g (0.024 Mol) Kaliumhydroxid, in Methanol gelöst, zugegeben, nach 20 Min. wird der entstandene Niederschlag abfiltriert. Er muß mit Methanol gut nachgewaschen werden. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt und der Rückstand bei 60-80°/10⁻² mm sofort aus dem Kolben heraussublimiert oder mit heilem Ligroin aufgenommen, woraus beim Abkühlen weiße Kristalle fallen.

Ausbeute, nach einmaligem Umkristallisieren: 3.7 g

Schmp.: 70-78°

Reinausbeute: 3.5 g (87.3 % d.Th.)

Schmp.: 78-79°

$C_7H_{11}N_3O_2$ (169.1) Ber.: C 49.67 H 6.50 N 24.84
Gef.: C 49.72 H 6.38 N 25.24

Weitere Darstellungsmöglichkeit für X

b)

Ansatz: 3.2 g (0.026 Mol) 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd (VII)
20 ml wasserfreies Methanol
40 ml wasserfreies Methanol, in das
zuvor bei 0° 10 Min.
ca. 2 g HCl-Gas eingeleitet wird

Der in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöste Aldehyd wird bei Raumtemperatur zu 40 ml der methanolischen HCl-Lösung während 15 Min. getropft und die Lösung 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

Durch Vergleich der Rf-Werte von VII und der Reaktionslösung wurde festgestellt, daß kein quantitativer Umsatz erfolgt war. Rf-Werte: 0.65 VII, 0.60 X

Die Abtrennung des Aldehyds erfolgt durch Neutralisation mit wasserfreiem Natriumbikarbonat bis p_H 8, Einengen zur Trockne und Aufnahme des Rückstandes mit wasserfreiem Chloroform. Dabei bleibt der Aldehyd zurück, während sich das Acetal löst. Nach Eindampfen der Chloroformlösung zur Trockne wird das Acetal mit Ligroin aufgenommen.

Ausbeute: 1.1 g X (25 % d.Th.) Schmp.: 76-78°
0.7 g VII Schmp.: 190-195°

4-Amino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (XI)

Ansatz: 2.1 g (0.015 Mol) 4-Amino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd(VIII)
2.6 g (0.015 Mol) p-Toluolsulfonsäure
8.0 g (0.075 Mol) o-Ameisensäuremethylester
50 ml wasserfreies Methanol
0.85 g (0.015 Mol) Kaliumhydroxid

Die Umsetzung erfolgt wie bei Xa angegeben. Zur Reinigung wird mit Ligroin aufgenommen.

Rohausbeute: 2.7 g

Schmp.: 102-104°

Reinausbeute: 2.6 g (96.3 % d.Th.)

Schmp.: 105°

$C_8H_{13}N_3O_2$ (183.2) Ber.: C 52.44 H 7.15 N 22.94
Gef.: C 52.30 H 6.89 N 22.83

4-Amino-5-dimethoxymethyl-2-phenyl-pyrimidin (XII)

Ansatz: 6.0 g (0.03 Mol) 4-Amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd (IX)
5.2 g (0.03 Mol) p-Toluolsulfonsäure
16.0 g (0.15 Mol) o-Ameisensäuremethylester
100 ml wasserfreies Methanol
1.7 g (0.03 Mol) Kaliumhydroxid

Die Umsetzung erfolgt wie bei Xa angegeben, es ist jedoch anstelle von 8 Stdn. eine Reaktionsdauer von 12 Stdn. erforderlich.

Rohausbeute: 6.1 g

Schmp.: 115-117°

Reinausbeute: 5.9 g (80 % d.Th.)

Schmp.: 117-118°

Da dieses Acetal in Ligroin sehr gut löslich ist, muß die Mutterlauge eingeeengt werden, um eine quantitative Ausbeute zu erhalten.

$C_{13}H_{15}O_2N_3$ (245.3) Ber.: C 63.65 H 6.16 N 17.13
Gef.: C 63.47 H 6.17 N 17.19

4-Amino-5-diäthoxymethyl-pyrimidin (XIII)

Ansatz: 2.0 g (0.016 Mol) 4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd (VII)
2.8 g (0.016 Mol) p-Toluolsulfonsäure
13.5 g (0.08 Mol) o-Ameisensäureäthylester
50 ml wasserfreies Äthanol
0.9 g (0.016 Mol) Kaliumhydroxid

Die Umsetzung erfolgt wie bei Xa angegeben. Zur Reinigung wird aus dem Kolben bei $80^{\circ}/10^{-2}$ mm heraussublimiert.

Rohausbeute: 1.4 g	Schmp.: $60-70^{\circ}$
Reinausbeute: 1.2 g (37.5 % d.Th.)	Schmp.: $79-81^{\circ}$

$C_9H_{15}N_3O_2$ (197.2)	Ber.: C 54.84 H 7.67 N 21.51
	Gef.: C 55.00 H 7.43 N 21.55

Zu C.

Ringschlußreaktionen zu Pyrimido(4.5-d)pyrimidinen

zu C I 1. Umsetzung mit Anilin

4-Amino-5-anilino-methylen-pyrimidin (XIV)

Ansatz: 1.69 g (0.01 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (X)
 2.1 g (0.022 Mol) Anilin

Das Acetal wird im Anilin gelöst und 2 1/2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Anilins bleibt ein gelbes Öl zurück, das allmählich erstarrt. Es wird mit Ligroin aufgenommen. Beim Abkühlen erhält man daraus einen gelben Niederschlag.

Ausbeute: 1.50 g (71 % d.Th.)	Schmp.: $153-158^{\circ}$
-------------------------------	---------------------------

Zur Analyse wird eine kleine Menge - die Substanz zersetzt sich bei längerem Erhitzen - bei $120^{\circ}/10^{-1}$ mm sublimiert.

$C_{11}H_{10}N_4$ (198.4)	Ber.: C 66.54 H 5.03 N 28.37
	Gef.: C 66.71 H 5.04 N 28.61

Zu C I 2. Umsetzung mit Amidinen - a) mit Benzamidin

2-Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XVI)

Ansatz: 845 mg (0.005 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethyl-
pyrimidin (X)
815 mg (0.005 Mol) Benzamidinhydrochlorid
125 mg (0.005 Mol) Natrium
60 ml wasserfreies Butanol

In je 20 ml Butanol werden nacheinander unter Feuchtigkeits-
ausschluß Natrium, Benzamidinhydrochlorid und Acetal gelöst.
Die beiden letzteren Lösungen werden in einen absolut trok-
kenen 100 ml Dreihalskolben gegeben und hierzu wird unter
Rühren, Rückflußkühlung und Durchleiten von hochgereinigtem
Stickstoff langsam die Natriumbutylatlösung getropft. Die
Ölbadtemperatur soll zwischen 125° und 130° betragen.

Nach 18 Stdn. Reaktionszeit wird schnell im Stickstoffkasten
vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltriert und das Lösungs-
mittel abdestilliert. Der Rückstand wird bei 120 - 140°/
10⁻¹mm sublimiert und das Sublimat durch fraktionierte Kri-
stallisation aus wasserfreiem Tetrahydrofuran getrennt.

Rohausbeute: 300 mg Gemisch aus XV und XVI, Schmp.: 179-230°
Reinausbeute: 195 mg XVI (14.2 % d.Th.) Schmp.: 218-224°
71 mg XV (3.8 % d.Th.) Schmp.: 240-242°
Lit.:²⁷⁾ Schmp.: 245-246°

Rf-Werte: 0.75 XVI (hellblaue Fluoreszenz)
0.8 XV (violette Fluoreszenz)

Schmelzkondensation mit Benzamidinhydrochlorid

Ansatz: 845 mg (0.005 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethyl-
pyrimidin (X)
815 mg (0.005 Mol) Benzamidinhydrochlorid

Die beiden Komponenten werden gut verrieben und in einem
50 ml Weithalsrundkolben mit kurzem aufgesetztem Liebig-

Kühler 30 Min. auf 130° erhitzt. Sobald Methanoldämpfe sichtbar werden, werden sie vorsichtig durch ein wenige Millimeter betragendes Wasserstrahlvakuum abgezogen. Vor die Pumpe muß ein Trockenturm geschaltet werden.

Zur Aufarbeitung wird direkt aus dem Kolben heraussublimiert. Man erhält bei $80-100^{\circ}/10^{-1}\text{mm}$ ein Gemisch aus X und Benzamid, das durch Ligroin getrennt wird - Benzamid ist darin schwer löslich.

Bei erneuter Sublimation bei $140^{\circ}/10^{-1}\text{mm}$ wird ein weiteres Sublimat gewonnen, das sich als Gemisch von XV und XVI herausstellt und wie vorher durch fraktionierte Kristallisation aus wasserfreiem Tetrahydrofuran getrennt wird.

Ausbeute: 119 mg (8.7 % d.Th.) XVI	Schmp.: $219 - 221^{\circ}$ Zers.
52 mg (2.8 % d.Th.) XV	Schmp.: $232 - 240^{\circ}$ Zers.
250 mg (29.6% d.Th.) X	Schmp.: $72 - 78^{\circ}$
55 mg (6.8 % d.Th.)	Schmp.: $116 - 119^{\circ}$
Benzamid Lit.: ⁸⁷⁾	Schmp.: 128°

Rf-Werte: 0.6 X, 0.7 Benzamid, 0.75 XVI, 0.8 XV

4-Amino-5(methoxy)-5(amino-methoxy-benzylamino)-methylpyrimidin (XVII)

Ansatz: 845 mg (0.005 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethylpyrimidin (X)

815 mg (0.005 Mol) Benzamidinhydrochlorid

125 mg (0.005 Mol) Natrium

45 ml wasserfreies Butanol

In je 15 ml Butanol werden unter Feuchtigkeitsausschluß Natrium, Benzamidinhydrochlorid und Acetal gelöst. Bei $110 - 120^{\circ}$ Ölbadtemperatur wird die Natriumbutylatlösung unter Rühren, Rückflußkühlung und Durchleiten von hochgereinigtem Stickstoff zu den vereinigten letzteren beiden Lösungen innerhalb einer Stunde zugetropft. Hierbei fällt NaCl aus und es entwickelt sich in Spuren Ammoniak.

Nach 3 Stdn. Reaktionszeit wird das Butanol im Wasserstrahlvakuum mit vorgeschalteten Trockentürmen vorsichtig abdestilliert und der Rückstand direkt aus dem Kolben bei $40^{\circ}/10^{-1}\text{mm}$ sublimiert. Es wird ein farbloses, sehr hygroskopisches Sublimat erhalten, das an der Luft sofort ölig wird und im Eisschrank nur 2-3 Tage haltbar ist.

Rohausbeute: 763 mg (51 % d.Th.) Schmp.: $50-72^{\circ}$

Zur Reinigung wird im Hochvakuum destilliert.

Reinausbeute: 500 mg (33.6 % d.Th.) Schmp.: $64-68^{\circ}$

Sdp_{0.02}: 125°

Rf-Wert: 0.54

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ (289.3) Ber.: C 58.52 H 6.66 N 23.67

Gef.: C 58.41 H 6.77 N 22.04

Wegen der großen Zersetzlichkeit der vorliegenden Substanz konnte kein besserer N-Wert erhalten werden.

Versuche zur Zyklisierung von XVII

a) Ansatz: 410 mg (0.0014 Mol) XVII

20 ml

wasserfreies Toluol

werden 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert - Geruch nach Benzonitril - und der Rückstand im Stickstoffkasten mit wasserfreiem Ligroin aufgenommen. Hieraus kommt ein Niederschlag von

200 mg (84 % d.Th.) X

Schmp.: $72-78^{\circ}$

Der in Ligroin unlösliche Rückstand wird mit Äthanol aufgenommen. Man erhält

50 mg (41 % d.Th.) Benzamid

Schmp.: $115-120^{\circ}$

Gibt man zu obiger Lösung 2 Tropfen Bortrifluoridätherat, erhält man Benzamid und Acetal schon nach einstündigem Kochen.

b) Ansatz: 500 mg XVIII

10 ml wasserfreies Nitrobenzol

Nach 8 Stdn. Rückflußkochen und Abdestillieren des Lösungsmittels wird ein rotes Öl erhalten, das nicht identifiziert werden konnte.

Zu C I 2. b) Umsetzung mit Acetamidin

a)

2-Amino-pyrido(2.3-d) pyrimidin (XVIII)

Ansatz: 845 mg (0.005 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethylpyrimidin (X)

473 mg (0.005 Mol) Acetamidinhydrochlorid

125 mg (0.005 Mol) Natrium

10 ml wasserfreies Äthanol

40 ml wasserfreies Dimethylformamid

Die Umsetzung erfolgt wie bei XVII, jedoch bei einer Ölbadtemperatur von 140° . Nach 8 Stdn. Reaktionszeit wird Dimethylformamid bis zur Trockne abdestilliert und der Rückstand mit wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgenommen. Die Lösung wird eingeeengt und mit Äther versetzt. Es fallen gelbliche Kristalle, die durch Sublimation bei $160^{\circ}/10^{-1}$ mm gereinigt werden.

Ausbeute: 100 mg (12.1 % d.Th.)

Lit.:²⁷⁾

Schmp.: $225-226^{\circ}$

Schmp.: $298-300^{\circ}$

b)

Ansatz: 845 mg (0.005 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethylpyrimidin (X)

473 mg (0.005 Mol) Acetamidinhydrochlorid

125 mg (0.005 Mol) Natrium

20 ml wasserfreies Äthanol

30 ml wasserfreies Dimethylformamid

Die Umsetzung erfolgt wie bei XVII angegeben. Auch hier entweicht Ammoniak nur in Spuren. Nach 7 Stdn. Reaktionsdauer wird im Stickstoffkasten vom entstandenen NaCl abfiltriert

und das Dimethylformamid unter Feuchtigkeitsausschluß im Wasserstrahlvakuum bis auf 5 ml abdestilliert. Die beim Abkühlen auf -20° über Nacht ausgefallenen weißen Kristalle werden im Stickstoffkasten abfiltriert.

Ausbeute: 150 mg

Schmp.: 120-145° Zers.

Bei der Reinigung durch Sublimation entstand quantitativ X, außerdem beim Aufbewahren der Substanz in der Trockenpistole. Auch ein Versuch, die sehr hygroskopischen Kristalle aus wasserfreiem Äther umzukristallisieren, scheiterte. Sie wurden an der Luft sofort gelb, rochen nach Mäuseurin und zerflossen.

Ausbeute: 100 mg X

Schmp.: 75-78°

Zu C I 2. c) Umsetzung mit Formamidin

a)

Ansatz: 845 mg (0.005 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethylpyrimidin (X)

1200 mg (0.015 Mol) Formamidinhydrochlorid

345 mg (0.015 Mol) Natrium

50 ml

wasserfreies Äthanol

Zu 15 ml Natriumäthylatlösung werden bei Zimmertemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß und Durchleiten von hochgereinigtem Stickstoff 20 ml Formamidinhydrochloridlösung getropft. Es wird eine Stunde gerührt, bis alles Formamidin durch die Base freigemacht worden ist und auf der Oberfläche als weißes Öl schwimmt. Nun tropft man langsam 15 ml äthanolische Acetallösung unter Rühren zu und läßt bei Raumtemperatur 20 Stdn. stehen.

Danach wurden dünn-schicht-chromatografisch zwei Stoffe festgestellt, von denen einer mit dem Rf-Wert 0.6 mit dem Ausgangsprodukt identisch ist. Der andere weist einen Rf-Wert von 0.0 auf.

Zur Aufarbeitung wird vom entstandenen NaCl abfiltriert,

das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft und das erhaltene Öl mit wasserfreiem Benzol aufgenommen. Daraus werden 500 mg X (59.2 % d.Th.) erhalten. Schmp. 76-78° Der Rückstand, der nicht benzollöslich ist, beträgt nur etwa 50 mg und wird verworfen.

Dieselbe Umsetzung bei 0° verlief ebenso erfolglos.

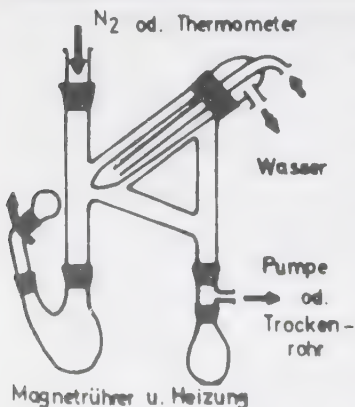
b)

Schmelzkondensation mit Formamidinacetat

Ansatz: 1.0 g (0.006 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethylpyrimidin (X)

0.62 g (0.006 Mol) Formamidinacetat

Beide Feststoffe, die vorher gut getrocknet worden sind, werden in einer Reibschale innig vermischt und in eine eigens dafür angefertigte Apparatur (s. nebenstehende Zeichnung) gebracht. Bei dem nun folgenden anderthalbstündigen trockenen Erhitzen auf 140° tritt Geruch nach Ammoniak und Ameisensäure auf, am



Kühler bleibt eine farblose Substanz hängen, die sich als sublimiertes Formamidinacetat herausstellt. Der gelbbraune Rückstand = 800 mg vom Zersetzungspunkt 170-180° erwies sich dünnschichtchromatografisch als Gemisch aus drei Stoffen.

Rf-Werte: 0.0, 0.03, 0.14, der mittlere Fleck fluoresziert hellblau.

Das Gemisch wird mit 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgenommen und vom Ungelösten abfiltriert. Aus diesem Lösungsmittel fallen beim Einengen und Abkühlen 100 mg gelbe Kristalle. Die IR-Spektren des unlöslichen Rückstandes und des Niederschlages entsprechen einander. Auch Umkristallisation aus wasserfreiem Äthanol oder Methanol bringt keine Trennung.

Fällung mit Pikrinsäure in äthanolischer Lösung ergibt ein Pikrat vom Zersetzungsintervall 165-180°, das jedoch nicht analysenrein erhalten werden konnte.

Die verbliebenen 500 mg werden in wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und dickschichtchromatografisch getrennt. Als Fließmittel dient wasserfreies Tetrahydrofuran, als Eluens wasserfreies Methanol.

Aus der untersten Schicht (Rf-Wert 0.0) werden 150 mg cremegelbe Kristalle vom Schmp. 180-235° Zers. gewonnen, die aufgrund des IR-, NMR- und UV-Spektrums für 3,4-Di-hydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XIX) gehalten werden.

Nach dem Umkristallisieren aus Dimethylformamid

Ausbeute: 110 mg (12.2 % d.Th.) Schmp.: 220-235° Zers.

$C_6H_6N_4 \cdot H_2O$ (152.1) Ber.: C 47.30 H 5.36 N 36.64
Gef.: C 48.21 H 5.49 N 35.63

Zu C II.

Umsetzungen mit s-Triazin

Zu II 1. Umsetzung von 4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (X)

4-Amino-5 [5'-dimethoxymethyl-pyrimidinyl(4')]-aminomethylen pyrimidin (XX)

Ansatz: 1.69 g (0.01 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyrimidin(X)
0.81 g (0.01 Mol) s-Triazin
25 ml wasserfreies Benzol

Acetal und s-Triazin werden im Benzol gelöst und bei 100° Ölbadtemperatur 72 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung trübt sich allmählich unter Abscheidung eines gelben Niederschlags, der sich beim Abdestillieren des Benzols bis auf wenige Milliliter vermehrt.

Rohausbeute: 500 mg (36.8 % d.Th.) Schmp.: 150-158°
Reinausbeute: 450 mg (32.8 % d.Th.) Schmp.: 162-164°
(Tetrahydrofuran)

$$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2 \quad (274.3)$$

Ber.: C 52.55 H 5.14 N 30.63

Gef.: C 52.33 H 5.05 N 30.44

Ansatz: 845 mg (0.005 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethylpyrimidin (X)

442 mg (0.005 Mol) s-Triazin

30 ml wasserfreier Dibutyläther

Die Triazinlösung wird unter Feuchtigkeitsschluß zur Lösung des Acetals in Dibutyläther während einer halben Stunde bei 150° Ölbadtemperatur zugetropft. Nach 5 Stdn. Reaktionszeit bei 150-160° werden chromatografisch zwei Stoffe festgestellt, nämlich X und XX.

Rf-Werte: 0.6 X, 0.65 XX.

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit wasserfreiem Ligroin aufgenommen, hierbei bleibt XX zurück, während sich X löst.

Ausbeute: 150 mg XX

Schmp.: 152-158°

250 mg X

Schmo.: 74-78^o

Versuch zur Zyklisierung von XX

Ansatz: 1.0 g (0.004 Mol) XX

10 ml wasserfreier Dibutyläther

3 Tropfen Bortrifluoridätherat

Nach dreistündigem Rückflußkochen wird die Lösung zur Trockne eingengt. Man erhält ein gelbes Öl, das nicht kristallisiert.

Pyrimido(4,5-d)pyrimidin (XXI)

Ansatz: 1.65 g (0.01 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethyl-
pyrimidin (X)
2.42 g (0.05 Mol) s-Triazin

Das Acetal und das s-Triazin werden unter Feuchtigkeitsschluss in einer Reibschale gut verrieben und unter hochgereinigtem Stickstoff in der schon beschriebenen Apparatur 70 Min. auf 150° Ölbadtemperatur erhitzt. Nach Zugabe von 50 ml wasserfreiem Benzol wird im Stickstoffkasten kurz erwärmt und vom Ungelösten unter N₂ abfiltriert. Das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende Öl wird im Hochvakuum bei 110°/10⁻² mm sublimiert.

Rohausbeute: 640 mg (47.8 % d.Th.) Schmp.: 90-135°

Das erhaltene weiße Sublimat wird in wasserfreiem Acetonitril gelöst. Daraus kommt beim Stehen über Nacht ein geringer weißer Niederschlag, der abfiltriert und verworfen wird. Der beim Einengen dieser Lösung zur Trockne erhaltene Rückstand wird mit wasserfreiem Tetrahydrofuran oder ebensolchem Benzol aufgenommen. Daraus fallen nach einigem Stehen im Eisschrank weiße, sehr hygroskopische Kristalle.

Reinausbeute: 270 mg (20.4 % d.Th.) Schmp.: 170-185° Zers.

Zur Analyse wurde eine kleine Menge nochmals sublimiert.
Schmp.: 193° Zers.

C ₆ H ₄ N ₄ (132.1)	Ber.: C 54.54 H 3.02 N 42.44
	Ger.: C 54.38 H 3.13 N 42.35

Der im Benzol unlösliche Rückstand - 200 mg - wird mit 99-proz. Äthanol aufgenommen. Daraus kommt ein gelber Niederschlag.

Ausbeute: 150 mg (10 % d.Th.) Schmp.: 210-215° Zers.

IR-, NMR- und UV-Spektrum ergeben, daß es sich um 4-Hydroxy-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXII) handelt.

$C_6H_6N_4O$ (150.1) Ber.: C 48.01 H 4.03 N 37.32
Gef.: C 48.21 H 4.20 N 37.39

Nach erneutem Umkristallisieren war die Substanz zersetzt. Sie ist im Trockenrohr über geglühtem Na_2SO_4 genau wie das Pyrimido(4.5-d)pyrimidin nur 2-3 Tage haltbar.

Bei molarem Ansatz war die Rohausbeute geringer, dafür lag der Rohschmelzpunkt höher.

Rohausbeute: 475 mg (36 % d.Th.) Schmp.: 110-150°

Zur Reinigung genügte zweimaliges Umkristallisieren aus wasserfreiem Tetrahydrofuran.

Reinausbeute: 200 mg (15.3 % d.Th.) XXI Schmp.: 175-185° Zers.

Zu C II 2. Umsetzung von 4-Amino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (XI)

4-Aminomethylenamino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd (XXIII)

Ansatz: 1.2 g (0.0066 Mol) 4-Amino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (XI)

2.7 g (0.033 Mol) s-Triazin

Arbeitsweise wie bei XXI beschrieben. Das Ölbad wird erst während der Reaktion von 40° auf 140° hochgeheizt. Die Reaktion dauert 55 Min. Dabei beträgt die Reaktionsgefäßinnentemperatur konstant 110°.

Die erhaltene Schmelze wird im Stickstoffkasten mit 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid aufgenommen. Das Un gelöste beträgt 0,5 g - Schmp.: 216° Zers. - und wird verworfen, da es durch Umkristallisation aus Äthanol nicht gereinigt werden kann.

Das Filtrat wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand bei $140^{\circ}/10^{-2}\text{mm}$ sublimiert.

Rohausbeute: 200 mg (20.7 % d.Th.) weißgelbe Kristalle, die an der Luft sofort zerfließen, später jedoch wieder fest werden. Schmp.: $120-145^{\circ}$ Zers.
Sie werden zur Analyse erneut sublimiert.

Reinausbeute: 120 mg (12.4 % d.Th.) Schmp.: $150-154^{\circ}$ Zers.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ (164.2) Ber.: C 51.23 H 4.91 N 34.13
Gef.: C 51.72 H 4.90 N 32.23

Wegen der Zersetzlichkeit und Feuchtigkeitsempfindlichkeit der vorliegenden Substanz konnte kein besserer N-Wert erhalten werden.

Der Rückstand, der bei der Sublimation der Rohausbeute erhalten wird, ist gelb, riecht nach Mäuseurin und hat einen Schmp. $210-216^{\circ}$ Zers. Er gibt ein sehr hygroskopisches Hydrochlorid und ein Pikrat vom Schmp. 170° Zers., das beim Umkristallisieren zersetzt wird. Der Sublimationsrückstand kann weder durch Umkristallisieren noch durch Umfällen gereinigt werden.

4-Amino-2-methyl-5-[2'-methyl-5'-dimethoxymethyl-pyrimidinyl(4')]-aminomethylen-pyrimidin (XXIV)

Ansatz: 915 mg (0.005 Mol) 4-Amino-2-methyl-5-dimethoxymethylpyrimidin (XI)

405 mg (0.005 Mol) s-Triazin

Das Acetal und das s-Triazin werden unter Ausschluß von Feuchtigkeit gut verrieben und in der beschriebenen Apparatur unter Rühren mit einem Magnetrührer 40 Min. auf 120° erhitzt. Das Ölbad war vorgewärmt. Die sofort einsetzende Schmelze wird nach Beendigung der Reaktion fest. Weiteres Erhitzen verändert die gelbliche Masse nicht. Es entweicht kein Ammoniak.

Zur Aufarbeitung wird mit 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgenommen. Daraus erhält man gelbe, feinkristalline Blättchen.

Rohausbeute: 300 mg (39.7 % d.Th.)

Das Filtrat, zur Trockne eingedampft und mit wasserfreiem Benzol aufgenommen, ergibt nochmals 350 mg.

Gesamtrohausbeute: 650 mg (86 % d.Th.) Schmp.: 198-202°

Erneutes Umkristallisieren aus Benzol und Kochen mit Aktivkohle ergibt

Reinausbeute: 600 mg (79.4 % d.Th.) Schmp.: 205-208°

$C_{14}H_{18}N_6O_2$ (302.3) Ber.: C 55.62 H 6.00 N 27.80
Gef.: C 55.78 H 5.97 N 27.29

Zu C II 3. Umsetzung von 4-Amino-5-dimethoxymethyl-2-phenyl-pyrimidin(XII)

4-Amino-5-[5'-dimethoxymethyl-2'-phenyl-pyrimidinyl(4')] - aminomethylen-2-phenyl-pyrimidin(XXV)

Ansatz: 1.0 g (0.004 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethyl-2-phenyl-pyrimidin (XII)
0.33 g (0.004 Mol) s-Triazin

Die gut verriebenen Feststoffe werden in die beschriebene Apparatur gebracht, die auf 120° vorgeheizt ist. Sie schmelzen sofort. Bei Erhöhung der Ölbadtemperatur auf 140° wird die Schmelze bald gelb und fest. Die Reaktion ist nach 10 Min. beendet. Das feste Reaktionsprodukt wird mit wasserfreiem Benzol aufgenommen.

Rohausbeute: 850 mg (88 % d.Th.) Schmp.: 220-232°

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol bzw. Ligroin

Reinausbeute: 700 mg (82 % d.Th.) Schmp.: 226-229°

$C_{24}H_{22}N_6O_2$ (426.5) Ber.: C 67.58 H 5.20 N 19.70
Gef.: C 67.55 H 5.24 N 19.10

2-Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin(XVI)

Ansatz: 2.45 g (0.01 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethyl-2-phenyl-pyrimidin (XII)

4.05 g (0.05 Mol) s-Triazin

Die beiden gut verriebenen Feststoffe werden unter Feuchtigkeitsausschluß und Durchleiten von hoch gereinigtem Stickstoff in der beschriebenen Apparatur der Schmelzkondensation bei $150-160^{\circ}$ unterworfen. Der Reaktionsbeginn zeigt sich durch Gasblasenaufstieg und Farbveränderung nach rotbraun an. Die Innentemperatur beträgt während der 45minütigen Reaktionszeit konstant 120° . Danach wird die rotbraune Schmelze fest.

Nach dem Abkühlen werden zu dem Reaktionsprodukt 40 ml wasserfreies Aceton gegeben, kurz aufgekocht und vom Ungelösten abfiltriert. Am Kühler sublimiertes Triazin - 2 g - wird zurückgewonnen.

Der acetonunlösliche fast weiße Rückstand beträgt 1 g.

Rohausbeute: 1.0 g (48.1 % d.Th.) Schmp.: $237-239^{\circ}$

Nach Umkristallisieren aus wasserfreiem Methylenchlorid

Reinausbeute: 0.8 g (38.5 % d.Th.) Schmp.: $235-237^{\circ}$

Zur Analyse wird eine kleine Menge sublimiert. Der Schmp. ändert sich jedoch nicht mehr.

$C_{12}H_8N_4$ (208.2) Ber.: C 69.22 H 3.88 N 26.91
Gef.: C 69.38 H 4.00 N 26.92

Zu C III.

Versuche zur Ausbeuteverbesserung und zur Klärung des Reaktionsverlaufs bei der Darstellung von Pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXI)

Zu C III 1. Ausbeutebestimmungen

Es wurden wegen der Zersetzlichkeit und Feuchtigkeitsempfindlichkeit nur die Rohausbeuten von XXI bestimmt.

Ansatz 1: 845 mg (0.005 Mol) X
405 mg (0.005 Mol) s-Triazin

Reaktionsdauer 70 Min. Temp. 130°

Aufarbeitung durch Sublimation

Rohausbeute: 240 mg (36 % d.Th.)

Schmp.: 110-150°

Ansatz 2: 845 mg (0.005 Mol) X
810 mg (0.01 Mol) s-Triazin

Reaktionsdauer 70 Min. Temp. 140°

Aufarbeitung durch Sublimation

Rohausbeute: 267 mg (40.5 % d.Th.)

Schmp.: 120-155°

Ansatz 3: 845 mg (0.005 Mol) X
1220 mg (0.015 Mol) s-Triazin

Reaktionsdauer 70 Min. Temp. 130°

Aufarbeitung durch Sublimation

Rohausbeute: 318 mg (40.1 % d.Th.)

Schmp.: 90-135°

Ansatz 4: 845 mg (0.005 Mol) X
2250 mg (0.025 Mol) s-Triazin

Reaktionsdauer 70 Min. Temp. 130°

Aufarbeitung durch Sublimation

Rohausbeute: 316 mg (47.8 % d.Th.)

Schmp.: 70-130°

(Es wurden 1.7 g s-Triazin zurückgewonnen.)

Ansatz 5: 845 mg (0.005 Mol) X
1220 mg (0.015 Mol) s-Triazin

Reaktionsdauer 20 Min. Temp. 120-130°

Aufarbeitung durch Sublimation und Abtrennung des Ausgangs-
produkts durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol.

Rohausbeute: 79 mg (12 % d.Th.) Schmp.: 140-155°
338 mg (40 % d.Th.) Schmp.: 72-78°

Ansatz 6: 845 mg (0.005 Mol) X
1220 mg (0.015 Mol) s-Triazin

Reaktionsdauer 120 Min. Temp. 120-130°

Aufarbeitung durch Sublimation

Rohausbeute: 271 mg (45.2 % d.Th.) Schmp.: 130-158°

Ansatz 7: 986 mg (0.005 Mol) 4-Amino-5-diäthoxymethyl-pyri-
midin (XIII)

1220 mg (0.015 Mol) s-Triazin

Reaktionsdauer 70 Min. Temp. 130°

Aufarbeitung durch Sublimation

Rohausbeute: 269 mg (44.8 % d.Th.) Schmp.: 80-130°

Ansatz 8: 845 mg (0.005 Mol) X
1220 mg (0.015 Mol) s-Triazin

Reaktionsdauer 60 Min. Temp. 150-160°

Aufarbeitung durch Sublimation

Rohausbeute: 234 mg (59 % d.Th.) Schmp.: 155-170° Lit.

Zu C III 2. Umsetzungen im Bombenrohr

4-Iethoxy-2,4-dihydro-pyrimido(1,2-a)-1,2-pyrimidin (XVI)

Ansatz: 1.26 g (0.0073 Mol) 4-Amino-5-dimethoxymethyl-pyri-
midin (X)

1.80 g (0.022 Mol) s-Triazin

10 ml wasserfreies Benzol

Acetal und s-Triazin werden in Benzol gelöst und in ein Bombenrohr gebracht, das sofort unter möglichst wenig Luft-einschluß zugeschmolzen wird. Nach 24 Stdn. bei 150° läßt man erkalten, öffnet und spült mit weiterem Lösungsmittel den Bombeninhalt in einen Weithalsrundkolben. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein Rückstand, der, wie dünnschichtchromatografisch nachgewiesen wurde, zwei Stoffe enthält.

Rf-Werte: 0.6 (Ausgangsprodukt) 0.02

Durch Sublimation bei 80°/10⁻²mm werden

500 mg X (39.7 % d.Th.)

Schmp.: 70-77°

gewonnen. Der Sublimationsrückstand wird in viel wasserfreiem Methylenchlorid gelöst. Beim Einengen desselben fallen gelbe Kristalle.

Rohausbeute: 200 mg (16.8 % d.Th.)

Schmp.: 150-216°

Zur Reinigung wird mit Aktivkohle und wasserfreiem Methanol gekocht.

Reinausbeute: 150 mg (12.6 % d.Th.)

Schmp.: 190-195° Zers.

C₇H₇N₄O (163.2)

Ber.: C 51.54 H 4.31 N 34.34

Gef.: C 50.84 H 4.55 N 34.08

4-Methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXVII)

Ansatz: 915 mg (0.005 Mol) 4-Amino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (XI)

1220 mg (0.015 Mol) s-Triazin

Die beiden gut getrockneten und verriebenen Feststoffe werden 20 Stdn. bei 150° im Bombenrohr umgesetzt. Die erkaltete Schmelze wird mit Benzol aufgenommen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und nach Sublimation bei 80-100°/10⁻²mm werden 20 mg weiße Substanz erhalten, die sich als chemisch einheitlich erweist. Sie ist in Petroläther löslich und kann daraus umkristallisiert werden. Sie ist jedoch sehr wenig haltbar, zersetzt sich vielmehr unter Geruch nach Mäuseurin und Selbstfärbung.

Aus dem IR- und NMR-Spektrum, das wir von dieser Verbindung erhalten konnten, schließen wir auf 4-Aminomethylenamino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin (XXVIII)

Schmp.: 104-106°

Der in Benzol unlösliche Rückstand wird in viel wasserfreiem Tetrahydrofuran, eine kleine Probe davon in wasserfreiem Dimethylformamid aufgenommen. Aus der Dimethylformamidlösung fällt mit Äther eine kleine Menge einer weißen, sehr hygroskopischen Substanz, von der ein NMR-Spektrum, wie im theoretischen Teil diskutiert, erhalten werden konnte.

Ausbeute: 30 mg (XXVII)

Schmp.: 200-220° Zers.

Die Tetrahydrofuranlösung wird mit kalt gesättigter Pikrinsäurelösung, ebenfalls in Tetrahydrofuran, versetzt, wobei ein sehr hygroskopisches Pikrat ausfällt, das im Stickstoffkasten abfiltriert wird.

Ausbeute: 500 mg (24.6 % d.Th.) Pikrat von XXVII

Schmp.: 154-170° Zers.

$C_8H_{10}N_4O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (407.3) Ber.: C 41.28 H 3.22 N 24.07
Gef.: C 42.45 H 3.31 N 23.46

Zu D.

Reaktionen der Pyrimido(4.5-d)pyrimidine

Zu D I. Pikrat

Je 100 mg Pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXI) bzw. das 2-Phenyl-derivat (XVI) werden in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit gesättigter Pikrinsäurelösung (ebenfalls in Tetrahydrofuran) versetzt. Es bildet sich kein Niederschlag, nur eine Farbvertiefung ist zu beobachten.

Zu D II. Hydrochlorid

Je 100 mg Pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXI) bzw. das 2-Phenyl-derivat (XVI) werden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. In diese Lösung wird wasserfreier Chlorwasserstoff eingeleitet. Es bildet sich ein weißer, sehr hygroskopischer Niederschlag, der an der Luft sofort ölig wird.

Zu D III. Fällung mit Hg-(II)-Cl₂

Je 100 mg Pyrimido(4.5-d)pyrimidin bzw. das 2-Phenylderivat (XVI) werden in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit gesättigter Hg-(II)-Cl₂-Lösung versetzt. Nach einigen Min. kommt in beiden Fällen ein weißer Niederschlag.

XVI . HgCl₂ Schmp.: 307° Zers.

XXI . HgCl₂ Schmp.: 276° Zers.

Zu D IV. Ringöffnung mit Wasser

4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd (VII)

Ansatz: 500 mg (0.0038 Mol) Pyrimido(4.5-d)pyrimidin (XXI)
10 ml Wasser

Nach kurzem Aufkochen im Probierrohr und anschließendem Abkühlen kommt ein weißer Niederschlag. Weder entweichendes Gas noch P_H-Änderung konnte festgestellt werden. Der Niederschlag verstärkt sich beim Einengen der wäßrigen Lösung.

Ausbeute: 300 mg (64.4 % d.Th.) Schmp.: 180-190°

Das IR-Spektrum ist identisch mit dem auf anderem Wege gewonnenen VII.

-4-Amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd (IX)

Ansatz: 500 mg (0.0024 Mol) 2-Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin(XVI)
20 ml Wasser

Trotz der größeren Lösungsmittelmenge wird XVI sehr wenig gelöst. Nach 20minütigem Kochen werden 400 mg XVI zurückgewonnen.

500 mg (0.0024 Mol) XVI
5 ml 0.1n HCl

Beim Kochen geht das Ringderivat allmählich in Lösung. Nach dem Entfernen des Wassers wird der Rückstand mit Ligroin aufgenommen. Daraus kommt ein weißer Niederschlag.

Ausbeute: 200 mg (41.8% d.Th.) Schmp.: 170-176°

Tabelle zur Bezifferung der Substanzen

I	4,6-Dichlor-pyrimidin-5-aldehyd
II	4,6-Dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd
III	4,6-Dichlor-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd
IV	6-Chlor-4-amino-pyrimidin-5-aldehyd
V	6-Chlor-4-amino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd
VI	6-Chlor-4-amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd
VII	4-Amino-pyrimidin-5-aldehyd
VIII	4-Amino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd
IX	4-Amino-2-phenyl-pyrimidin-5-aldehyd
X	4-Amino-5-dimethoxy-methyl-pyrimidin
XI	4-Amino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin
XII	4-Amino-5-dimethoxymethyl-2-phenyl-pyrimidin
XIII	4-Amino-5-diäthoxymethyl-pyrimidin
XIV	4-Amino-5-anilinomethylen-pyrimidin
XV	2,7-Diphenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin
XVI	2-Phenyl-pyrimido(4.5-d)pyrimidin
XVII	4-Amino-5-(methoxy)-5-(aminomethoxy-benzylamino)-methyl-pyrimidin
XVIII	2-Amino-pyrido(2.3-d)pyrimidin
XIX	3,4-Dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin
XX	4-Amino-5 [5'-dimethoxymethyl-pyrimidinyl(4')] -aminomethylen-pyrimidin
XXI	Pyrimido(4.5-d)pyrimidin
XXII	4-Hydroxy-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin
XXIII	4-Aminomethylenamino-2-methyl-pyrimidin-5-aldehyd
XXIV	4-Amino-2-methyl-5 [2'-methyl-5'-dimethoxymethyl-pyrimidinyl(4')] -aminomethylen-pyrimidin
XXV	4-Amino-5 [5'-dimethoxymethyl-2'-phenyl-pyrimidinyl(4')] -aminomethylen-2-phenyl-pyrimidin
XXVI	4-Methoxy-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin
XXVII	4-Methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-pyrimido(4.5-d)pyrimidin
XXVIII	4-Aminomethylenamino-2-methyl-5-dimethoxymethyl-pyrimidin

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) H.Gault, G.Kalopissis, N.Alist, F.Grumbach
Bull.Soc.chim.France 1954, 918
- 2) G.Adebri, F.de Sio, R.Nesi, M.Scotton
Chem.Comm. 1967, 1007
- 3) T.B.Johnson, Y.F.Chi
Rec.Trav.chim.Pays-Bas 49, 198 (1930)
- 4) F.G.Fischer, J.Roch
Liebigs Ann.Chem. 572, 219 (1951)
- 5) J.Roch
Dissertation Würzburg 1950
- 6) H.C.Chitwood, R.W.McNamee
U.S.Pat. 2.345.237, March 28 (1944)
C.A. 38, 4274 (1944)
- 7) J.Druey
Angew.Chem. 70, 13 (1958)
- 8) W.G.M.Jones
Nature(London) 162, p.524, p.1448 (1948)
- 9) R.G.Jones
J.Amer.chem.Soc. 78, 161 (1956)
- 10) A.Albert, D.J.Brown, G.Cheesemann
J.chem.Soc.(London) 1951, 474
- 11a) A.Albert
Chemie der Heterocyclen, S.43
Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1962
- 11) H.A.Staab
Einführung in die theoretische org.Chemie
4.Auflage, S.98
Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1966
- 12) L.F.Fieser, M.Fieser
Organische Chemie
2.Auflage, S.1402
Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1968
- 13) P.Sykes, A.R.Todd
J.chem.Soc.(London) 1951, I, 534
- 14) T.Matsukawa, T.Iwatsu
Science(Washington) 115, 212 (1952)
- 15) E.C.Taylor, R.J.Knopf, R.F.Neyer, A.Holmes,
M.L.Hoefle
J.Amer.chem.Soc. 82, 5711 (1960)
- 16) E.C.Taylor, J.A.Zoltewicz
J.Amer.chem.Soc. 83, 248 (1961)

- 17) E.C.Taylor, A.McKillop, S.Vromen
Tetrahedron 23, 885 (1967)
- 18) H.G.Mautner
J.org.Chemistry 23, 1452 (1953)
- 19) L.Friederici
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exptl.Pathol.
Pharmakol. 229, 171 (1956)
- 20) G.Grabner, F.Kaindl, O.Kraupp
Arzneimittelforschung 9, 45 (1959)
- 21) Th.Hockerts, G.Boegelmann
Arzneimittelforschung 9, 47 (1959)
- 22) H.J.Bretschneider, A.Frank, U.Bernard,
K.Kochsiek, F.Scheler
Arzneimittelforschung 9, 49 (1959)
- 23) F.G.Fischer, J.Roch, W.P.Neumann
Liebigs Ann.Chem. 631, 151 (1960)
- 24) W.P.Neumann
Dissertation Würzburg 1952
- 25) K.L.Shepard
Dissertation Absrt. 26(8), 4248 (1966)
Univ.of North Carolina, Chapel Hill
Univ.Microfilms(Ann Arbor, Mich.)
Order No 64-1889, 84 pp.
C.A.64, 19613 (1966)
- 26) S.K.Chatterji, N.Anand
J.Sci.Industr.Res. 18B, 272 (1959)
C.A. 54, 6745 (1960)
- 27) H.Bredereck, G.Simchen, H.Traut
Chem.Ber. 100 (11), 3664 (1967)
- 28) H.Traut
Dissertation Stuttgart(1966)
- 29) H.Bredereck, F.Effenberger, H.J.Treiber
Chem.Ber. 96, 1505 (1963)
- 30) H.J.Treiber
Dissertation Stuttgart 1966
- 31) H.Bredereck, G.Simchen, A.Santos
Chem.Ber. 100 (4), 1344 (1967)
- 32) A.Santos
Dissertation Stuttgart 1966
- 33) W.Klötzer, H.Herbez
Monatshefte f.Chemie 96, 1567 (1965)

- 34) R.Hull
J.chem.Soc.(London) 1951, 2214
- 35) H.Bredereck, F.Effenberger, G.Simchen
Chem.Ber. 97, 1403 (1964)
- 36) Z.Arnold, F.Sorm
Collect.czechoslov.chem.Comm. 25, 452 (1958)
- 37) H.Wagner
Dissertation Stuttgart 1968
- 38) H.R.Henze, W.J.Clegg, C.W.Smart
J.org.Chemistry 17, 1320 (1952)
- 39) J.A.Hendry, R.F.Homer
J.chem.Soc.(London) 1952, 331
- 40) J.Brown, J.S.Harper
J.chem.Soc.(London) 1961, 1298
- 41) M.P.V.Boarland, J.W.F.McOmie, R.N.Timms
J.chem.Soc.(London) 1952, 4691
- 42) D.J.Brown
J.appl.Chem. 2, 239 (1952)
- 43) H.Bredereck, H.Herlinger, J.Graudums
Chem.Ber. 95, 54 (1962)
- 44) B.Lythgoe, L.S.Rayner
J.chem.Soc.(London) 1951, 2323
- 45) D.Price, E.L.May, F.D.Pickel
J.Amer.chem.Soc. 62, 2818 (1940)
- 46) M.Sekiya, M.Imaida
Japan.Pat. 172.540, April 24, 1946
C.A. 43, 7051 (1949)
- 47) A.Gerecs, Ö.Feher, O.Fuchs
Magyar.Kem.Folyoirat 61, 112 (1955)
C.A. 50, 7809, (1956)
- 48) Houben-Weyl
Methoden der org.Chemie VII/1, 419 (1957)
4.Auflage, G.Thieme Verlag, Stuttgart
- 49) E.C.Taylor
J.Amer.chem.Soc. 74, 1648, 1651 (1952)
- 50) E.C.Taylor, J.A.Carbon, P.R.Hoff
J.Amer.chem.Soc. 75, 1904 (1953)
- 51) E.C.Taylor, A.McKillop, S.Vromen, R.V.Ravindranatha
Angew.Chem. 78, 332 (1966)

- 52) H.Hellmann, G.Opitz
Angew.Chem. 68, 265 (1959)
- 53) H.Bredereck, G.Simchen, H.Hoffmann, P.Horn, R.Wahl
Angew.Chem. 79, 311 (1967)
- 54) J.Baddiley, B.Lythgoe, A.R.Todd
J.chem.Soc.(London) 1943, 386
- 55) M.Dymicky, W.T.Caldwell
J.org.Chemistry 27, 4211 (1962)
- 56) F.C.Schaefer, J.Hechenbleikner, G.A.Peters,
V.P.Wystrach
J.Amer.chem.Soc. 81, 1468 (1959)
- 57) C.Grundmann, R.Rätz
J.org.Chemistry 21, 1037 (1956) II
- 58) C.Grundmann, A.Kreutzberger
J.Amer.chem.Soc. 77, 6559 (1955)
- 59) C.Grundmann, A.Kreutzberger
J.Amer.chem.Soc. 77, 44 (1955)
- 60) A.Kreutzberger
Fortschritte d.chem.Forschung Bd.IV, 257 (1963)
- 61) C.Grundmann, R.Rätz
Chem.Ber. 91, 1766 (1958)
- 62) A.Kreutzberger, M.G.Stevens
Angew.Chem. 81, 84 (1969)
- 63) H.Bredereck, R.Gompper, H.G.von Schuh, G.Theilig
Angew.Chem. 71, 755 (1959)
- 64) H.Bredereck, F.Effenberger, A.Hofmann
Chem.Ber. 96, 3266 (1963)
- 65) M.K.Hajek
Dissertation Stuttgart 1964
- 66) F.W.Cooper, M.W.Partridge
J.chem.Soc.(London) 1954, 3429
- 67) G.Simchen
Dissertation Stuttgart 1964
- 68) S.K.Chatterji, N.Anand
J.Sci.Industr.Res. 17B, 63 (1958)
C.A. 52, 20189 (1958)
- 69) A.Takamizawa, K.Mirai
Chem.Pharm.Bull.(Tokyo) 12(4), 393 (1964)
- 70) K.R.Huffman, F.C.Schaefer, G.A.Peters
J.org.Chemistry 27, 551 (1962)

- 71) J.W.Wesley, S.C.Wait
J.molec.Spectroscopy 19, 28 (1966¹)
- 72) A.Albert, D.J.Brown, H.C.S.Wood
J.chem.Soc.(London) 1954, 2066
- 73) A.Albert, D.J.Brown, H.C.S.Wood
J.chem.Soc.(London) 1954, 3832
- 74) I.Inoue, D.D.Perrin
J.chem.Soc.(London) 1963, 2648
- 75) E.G.Taylor, R.J.Knopf, J.A.Cogliano, J.W.Barton
W.Pfleiderer
J.Amer.chem.Soc. 82, 6058 (1960)
- 76) A.R.Katritzky
Physical Methods in Heterocyclic Chemistry
Vol.II, p.275, p.292, Tab.42
Academic Press, London 1963
- 77) H.Herlinger
Dissertation Stuttgart 1958
- 78) C.H.Kline, J.Turkevich
J.chem.Physics 12, 300 (1944)
- 79) S.F.Mason
J.chem.Soc.(London) 1955, 2336
- 80) H.Bredereck, G.Simchen, M.Krämer
Angew.Chem. 81, 396 (1969)
- 81) S.Matsura, T.Goto
J.chem.Soc.(London) 1963, 1773
- 82) H.Suhr
Anwendungen d. Kernmagn.Resonanz i.d.Org.Chem.
S.53, Springer Verlag Berlin 1965
- 83) H.E.Baumgarten, P.L.Creger, R.Zay
J.Amer.chem.Soc. 82, 3977 (1960)
- 84) G.S.Reddy, R.T.Hobgood, J.H.Goldstein
J.Amer.chem.Soc. 84, 336 (1962)
- 85) W.Brügel
Kernresonanzspektren und chem.Konstitution
S.172, Dr.Dietrich Steinkopf Verlag Darmstadt 1967
- 86) A.Albert
Chemie d.Heterocyclen, S.299 ff
Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1966
- 87) F.G.Fischer, W.P.Neumann
Liebigs Ann.d.Chem. 651, 116 (1962)

Lebenslauf

Am 12. März 1940 wurde ich als erstes von zwei Kindern des Diplomchemikers Dr. Karl Krämer und dessen Ehefrau Else, geb. Offenhäuser, in Merseburg geboren.

Nach dem Tode meines Vaters übersiedelten wir nach Tübingen, Krs. Schwäbisch Hall, wo ich von 1946 bis 1948 die ersten beiden Klassen der Volksschule besuchte. Meine weitere Schulzeit verbrachte ich in Schwäbisch Hall an der dortigen Volksschule und am Mädchengymnasium Im Haal.

Im März 1959 legte ich die Reifeprüfung ab. Danach absolvierte ich eine zweijährige Lehrzeit als Apothekerpraktikant in der Schwanenapotheke des Herrn Dr. Barthold in Stuttgart.

Nach bestandener pharmazeutischer Vorprüfung im März 1961 in Stuttgart begann ich im Sommersemester 1961 mit dem Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen-Mürnberg, das ich im August 1965 mit dem pharmazeutischen Staatsexamen abschloß. Anschließend leistete ich eine einjährige Kandidatenzeit in der Apotheke Palm in Marbach ab und erhielt im September 1966 die Bestallung als Apotheker.

Seit November 1966 bin ich am Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart mit der Abfassung der vorliegenden Dissertation beschäftigt.

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681